UNIVERSITÉ DE LAUSANNE FACULTÉ DES SCIENCES

# Contribution à l'étude de la désamination des α-aminocétones

THÈSE

présentée à la Faculté des Sciences de
l'Université de Lausanne
en vue d'obtenir le titre de docteur ès sciences

par

ANDRÉ WEITH
Chimiste diplômé de l'Université de Lausanne

Juris Druck + Verlag Zürich
1976

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546820_0025

UNIVERSITÉ DE LAUSANNE FACULTÉ DES SCIENCES

# Contribution à l'étude de la désamination des α-aminocétones

THÈSE

présentée à la Faculté des Sciences de
l'Université de Lausanne
en vue d'obtenir le titre de docteur ès sciences

par

ANDRÉ WEITH
Chimiste diplômé de l'Université de Lausanne

Juris Druck + Verlag Zürich
1976

*Imprimatur*

*Université de Lausanne*
*Faculté des Sciences*

*Vu le rapport présenté par le jury d'examen, composé de*
*MM* Les Prof. H. Dahn, directeur de thèse, et H. Wyler, expert

*le Conseil de Faculté autorise l'impression de la thèse de*
M. André WEITH, chimiste diplômé de l'Université de Lausanne
*intitulée* "Contribution à l'étude de la désamination des a-aminocétones"

*Lausanne, le* 21 mars 1974

*Le doyen de la Faculté des Sciences:*
Pierre Feschotte
vice-doyen

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MON FILS

Ce travail a été effectué sous la direction de Monsieur le Professeur Hans Dahn de novembre 1969 à mars 1974 dans les laboratoires de l'Institut de chimie organique de l'Université de Lausanne.

J'exprime à Monsieur le Professeur H. Dahn toute ma gratitude pour l'intérêt qu'il a manifesté et pour la liberté qu'il m'a accordée lors de ces recherches.

Je remercie vivement Messieurs les Docteurs J.-D. Aubort et J. McGarrity des conseils et des critiques qu'ils m'ont dispensées.

J'exprime mes remerciements à ma femme, à Mademoiselle M. Hardy et Monsieur H. Serra pour leur aide efficace dans ce travail.

Je remercie tous mes amis, en particulier Mesdames H. Rodé et B. Weibel, Mademoiselle E. Byrne, Messieurs Z. Brich, H.L. Dao, G. Fierz, G. Jan, R. Malherbe, B. Michel, T.H. Phan, L. Rodé, J.-L. Schwitzguébel et P. Vogel de leur collaboration et de l'amitié qu'ils m'ont témoignées.

# TABLE DES MATIERES

pages

PARTIE THEORIQUE

1. Introduction

1.1. Les ions diazonium ..... 7
1.1.1. Généralités ..... 7
1.1.2. Formation des ions diazonium ..... 7
1.1.3. Décomposition des ions alkyl-diazonium ..... 10

1.2. Les ions α-cétodiazonium ..... 12
1.2.1. Généralités ..... 12
1.2.2. Comparaison du traitement acide des diazocétones et de la désamination nitreuse des α-aminocétones ..... 16

1.3. But du travail ..... 21

2. Essais personnels

2.1. Synthèses ..... 22
2.1.1. Synthèses des α-aminocétones ..... 22
2.1.2. Synthèses des diazocétones ..... 24

2.2. Comparaison de la désamination nitreuse des α-aminocétones non substituées en α avec le traitement acide des diazocétones primaires ..... 26

2.3. Réactions des diazocétones secondaires avec l'acide nitreux ..... 36
2.3.1. Résultats ..... 37
2.3.2. Discussion ..... 47

2.4. Désaminations nitreuses d'α-aminocétones α-substituées .. 51
2.4.1. Chlorhydrate d'amino-3-butanone-2 ..... 52
2.4.2. Désylamine ..... 56
2.4.3. Chlorhydrate d'amino-2-méthyl-3-butyrophénone ..... 58
2.4.4. Chlorhydrate d'amino-2-cyclohexanone ..... 65
2.4.5. Conclusion ..... 71

pages

2.5. Etude de la formation d'acide par transposition lors de la désamination nitreuse des α-aminocétones ..... 73

2.5.1. Introduction ..... 73

2.5.2. Etude de l'hydratation du groupe carbonyle des α-aminocétones ..... 78

2.5.3. Conclusion .....

2.6. Désaminations d'α-aminocétones par décomposition de triazènes ..... 86

PARTIE EXPERIMENTALE

1.1. Synthèses des α-aminocétones ..... 93

1.2. Synthèses des diazocétones ..... 97

1.3. Synthèses des produits de comparaison ..... 99

2.1. Désaminations du chlorhydrate d'aminocétone par l'acide nitreux ..... 103

2.2. Désaminations du chlorhydrate d'ω-aminoacétophénone - étude de la scission ..... 108

3.1. Réactions des diazocétones secondaires avec l'acide nitreux ..... 110

3.2. Comportement dans le milieu réactionnel des produits de réaction des diazocétones secondaires avec l'acide nitreux ..... 128

4. Hydrolyse des diazocétones secondaires ..... 129

5. Désaminations par l'acide nitreux des α-aminocétones α-substituées ..... 131

6. Etude spectroscopique de l'hydratation de la N,N-diméthylaminoacétone et de la N,N-diméthylamino-3-butanone-2 ..... 149

7. Désaminations des α-aminocétones à l'aide de l'acide p-diazosulfanilique ..... 151

BIBLIOGRAPHIE ..... 155

RESUME ..... 161

# PARTIE THEORIQUE

# 1. INTRODUCTION

## 1.1. LES IONS DIAZONIUM

### 1.1.1. Généralités

En série aliphatique, les ions diazonium sont considérés comme des intermédiaires probables des réactions de désamination et des hydrolyses acides des diazoïques.

Ils ne sont en général pas isolables car très réactifs. Mohrig et Keegstra [1] ont néanmoins mis en évidence l'ion trifluoro-2,2,2-éthyldiazonium, par RMN. Ils l'ont obtenu à partir de trifluoro-méthyldiazométhane, à -60°C, en milieu superacide et en absence de nucléophile. Par contre, des ions diazonium aromatiques sont isolables [2]; de même, des ions diazonium aliphatiques fixés sur des carbones d'hybridation $sp^2$ ont pu être mis en évidence [3].

### 1.1.2. Formation des ions diazonium

Plusieurs réactions sont supposées donner des ions diazonium intermédiaires :

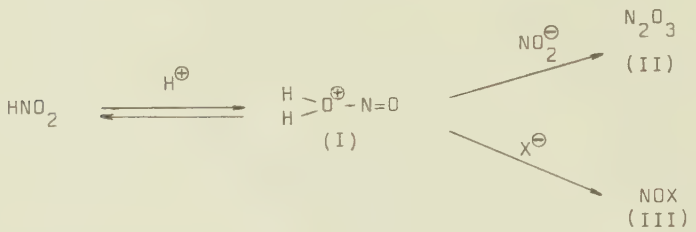
a) Réaction d'une amine primaire avec l'acide nitreux

La réaction peut se faire soit dans l'eau, soit dans un solvant protique non aqueux, l'acide acétique par exemple. Nous ne parlerons que du mécanisme de réaction dans l'eau [4].

L'amine est d'abord nitrosée puis, par tautomérie, il se forme un acide diazoïque qui donne un ion diazonium :

$$R\text{-}NH_2 \xrightarrow{[NO^{\oplus}]} R\text{-}NH\text{-}N=O \rightleftharpoons R\text{-}N=N\text{-}OH \rightleftharpoons R\text{-}N_2^{\oplus} \longrightarrow \text{produits}$$

L'étape déterminant la vitesse de la réaction est la nitrosation. En milieu faiblement acide ($[H^+] < 0,5$ M), il se forme plusieurs agents de nitrosation selon le schéma suivant :




L'ion nitrosoacidium (I) est formé par protonation réversible et rapide de l'acide nitreux. Il peut, soit réagir directement avec l'amine, soit former d'autres réactifs de nitrosation. En milieu faiblement acide et en absence d'anion nucléophile, le réactif de nitrosation est l'anhydride nitreux (II). Il est formé par réaction de l'ion I avec l'anion nitrite dont la concentration diminue lorsque l'acidité augmente. Le troisième réactif de nitrosation III se forme en présence d'une base de Brönsted, un halogénure par exemple.

La vitesse de la réaction dépend de la concentration en réactifs de nitrosation et en amine libre. Plus le milieu est acide, plus l'amine se trouve sous forme de sel. La concentration en réactifs de nitrosation augmente avec l'acidité. Le milieu réactionnel ne doit donc être ni trop, ni trop peu acide, afin que la concentration en réactifs soit optimale.

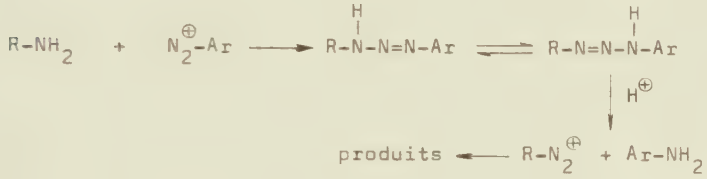
b) Réaction d'une amine primaire avec un réactif de nitrosation en milieu aprotique

Des anhydrides entre l'acide nitreux et des acides minéraux peuvent être utilisés comme réactifs de nitrosation dans des solvants organiques aprotiques [5]. Les réactifs le plus couramment utilisés sont les halogénures de nitrosyle, le perchlorate de nitrosyle et le tétraoxyde d'azote. Les nitrites d'al-

kyle sont également des réactifs de nitrosation [6].

c) Décomposition de triazènes

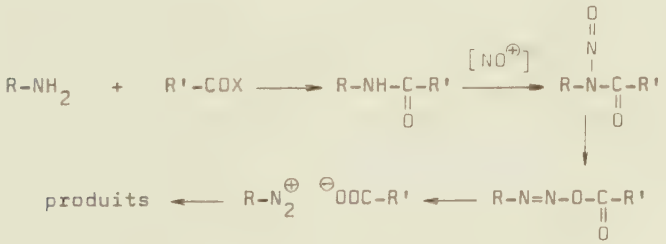
Cette méthode a été développée par White [7]. Elle consiste à synthétiser un triazène, qui peut être isolé à partir d'un ion aryldiazonium et d'une amine aliphatique primaire. En milieu acide, il y a tautomérie du triazène, puis scission pour former un ion diazonium :



La réaction peut également être faite en milieu aqueux faiblement basique [8]. L'eau est un acide suffisamment fort pour assurer la formation d'un cation diazonium après protonation du triazène.

d) Décomposition d'une N-nitrosamide

Par cette méthode, on transforme une amine en amide. Celle-ci est nitrosée en N-nitrosamide. Cette dernière se transpose en diazoester, qui se sépare en une paire d'ions diazonium-carboxylate [9, 10, 11] :



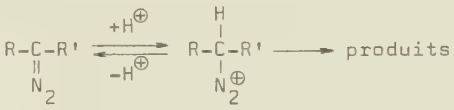
e) Désamination via un diazotate [12]

Les diazotates ($R-N=N-O^-$) sont les bases conjuguées des acides diazoïques qui sont des intermédiaires des désaminations par l'acide nitreux. La protonation d'un diazotate entraîne donc une désamination.

Ces composés peuvent être synthétisés par traitement des N-alkyl-N-nitroso-uréthanes par le t-butylate de potassium.

f) Traitement acide d'un diazoïque aliphatique

Un ion diazonium peut être formé par protonation d'un diazoïque aliphatique [13] :




Cette réaction peut être faite dans des solvants hydroxyliques ou aprotiques. Dans certains cas, la protonation est réversible, ce qui explique la formation de diazoïques à partir d'autres précurseurs d'ions diazonium.

1.1.3. Décomposition des ions alkyl - diazonium

L'étude du mécanisme de cette décomposition est difficile car, en général, c'est une étape précédente qui détermine la vitesse de réaction. Tout critère cinétique est alors impossible.

La comparaison peut être faite entre la désamination et la solvolyse d'halogénures d'alkyle ou de p-toluène sulfonates de même substrats, dans les mêmes conditions réactionnelles. Les résultats sont en général différents [14]. Lors des désaminations en milieu aqueux, par exemple, la proportion en produits

réarrangés est fortement supérieure à celle obtenue lors des solvolyses.

L'énergie d'activation nécessaire pour décomposer un ion diazonium par perte d'azote est estimée à 3-5 kcal/mole. La réaction est fortement exothermique. Selon le postulat de Hammond [15], la configuration de l'état de transition, lors du départ d'azote, ressemble beaucoup à l'ion diazonium (la charge est localisée surtout sur l'azote). Par contre, la dissociation correspondante d'un sulfonate d'alkyle requiert une énergie d'activation d'environ 30 kcal/mole [16].

Les opinions sont controversées en ce qui concerne le mécanisme de cette décomposition dans l'eau. Citons les trois théories actuellement proposées :

1°) formation d'un ion carbonium riche en énergie (D.J. Cram [17]);

2°) réaction directe sur l'ion diazonium, la substitution étant concertée (A. Streitwieser jr [16, 18]);

3°) formation d'une paire d'ions après départ d'azote (E.H. White [9], R.A. Moss [19]).

En milieu non aqueux, il est généralement admis que la réaction passe par une paire d'ions [13].

Les produits formés par les différentes méthodes de désamination sont en général les mêmes. La proportion de ces produits a été comparée dans plusieurs travaux. Huisgen et Rüchardt [10, 20], par exemple, ont comparé la proportion de n-propanol et d'isopropanol formés à partir de différents précurseurs d'ions n-propyldiazonium dans un mélange de diméthylformamide et d'eau 40/60. Leurs résultats sont donnés dans le tableau suivant :

| Système | Température (°C) | Proportion de forme iso dans le mélange de propanols (%) |
|---|---|---|
| n-propylamine + $HClO_4$ + $NaNO_2$ | 0 | 30,8 |
| n-diazopropane + $HClO_4$ ..... | 0 | 28,1 |
| n-diazopropane + $C_6H_5COOH$ ..... | 0 | 27,2 |
| N-nitroso-N-n-propylbenzamide.. | 80 | 32,7 |

La proportion d'isopropanol étant à peu près la même avec chaque réactif, il est prévisible que chaque réaction passe par le même intermédiaire.

Friedman et Bayless [21] ont analysé les produits formés par décomposition dans le même solvant de N-isobutyl-N-nitroso acétamide et urétane, de N-isobutyl-N-nitro acétamide et urétane et de diazo-isobutane. La similitude de composition des hydrocarbures formés a amené les auteurs à penser que le même ion diazonium est un intermédiaire.

Dans d'autres cas, la composition des produits dépend largement des conditions de réaction [22].

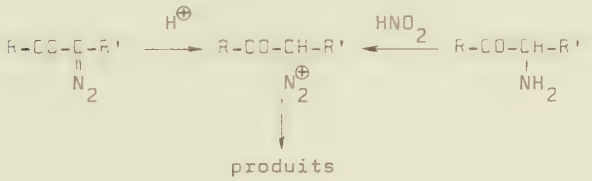
## 1.2. LES IONS α-CETODIAZONIUM

### 1.2.1. Généralités

La stabilité thermodynamique d'un ion diazonium est peu influencée par la présence d'un groupe carbonyle en α [13]. En effet, comme les deux groupes sont séparés par un carbone d'hybridation $sp^3$ et que la charge positive est probablement localisée essentiellement sur les azotes, l'effet attracteur d'électrons du groupe carbonyle, déstabilisant la charge positive, est peu marqué.

Par contre, la surface d'énergie potentielle des réactions de l'ion α-cétodiazonium est très différente de celle des réactions d'un ion alkyldiazonium. Quel que soit le mécanisme de la perte d'azote, il se forme une charge positive partielle sur le carbone substitué dans l'état de transition. Ce dernier est donc déstabilisé par un groupe carbonyle en α. L'énergie d'activation est alors supérieure à celle de la décomposition d'un ion alkyldiazonium. A plus forte raison, la formation d'un ion α-cétocarbonium intermédiaire est improbable et généralement rejetée. Le déplacement est concerté [23] ou, dans certains cas particuliers, passe par un ion carbonium non classique [24, 25].

Il existe deux types de réactions où les ions diazonium sont des intermédiaires probables : la désamination nitreuse des α-aminocétones et le traitement acide des diazocétones. De même que lors des désaminations d'aminoalcanes et du traitement acide de diazoalcanes, les produits attendus sont identiques dans les deux cas, pour autant que la réaction passe par le même ion diazonium intermédiaire :




Par désamination nitreuse des α-aminocétones, il se forme des produits de substitution, d'élimination et de transposition, semblables à ceux isolés par désamination d'alkylamines [25, 26]. Contrairement à ce dernier cas, il se forme parfois des diazocétones [25, 27-33]. En effet, la présence d'une fonction carbonyle en α stabilise thermodynamiquement le groupe diazo par mésomérie. De plus, des acides formés par scission et par transposition ont parfois été isolés [25, 26, 28, 30, 34, 35, 36].

Le mécanisme de traitement acide dans l'eau change selon qu'il s'agit d'une diazocétone primaire ou secondaire.

Pour les diazocétones primaires, le mécanisme est, selon tous les auteurs, du type A-2. Il y a prééquilibre de protonation, après quoi l'ion diazonium réagit avec l'eau ou un autre nucléophile, dans une étape bimoléculaire, qui détermine la vitesse de la réaction :

$$R\text{-}CO\text{-}CH{=}N_2 + H^{\oplus} \underset{\text{rapide}}{\rightleftharpoons} R\text{-}CO\text{-}CH_2\text{-}N_2^{\oplus}$$

$$R\text{-}CO\text{-}CH_2\text{-}N_2^{\oplus} + X^{\ominus} \xrightarrow[\text{lent}]{} R\text{-}CO\text{-}CH_2\text{-}X + N_2\uparrow$$

R = $CH_3$ [37]; Ar [38-44]; CH(Ph)-O-COOMe [38]; CH(Ph)-O-CO-Me [38].

X = nucléophile.

Dans le cas des diazocétones secondaires, c'est la protonation qui forme l'étape lente; le mécanisme est A-$S_E2$ :

$$R\text{-}CO\text{-}\underset{\underset{N_2}{\|}}{C}\text{-}R' + H^{\oplus} \xrightarrow[\text{lent}]{} R\text{-}CO\text{-}\underset{\underset{N_2^{\oplus}}{|}}{CH}\text{-}R'$$

$$R\text{-}CO\text{-}\underset{\underset{N_2^{\oplus}}{|}}{CH}\text{-}R' \xrightarrow[\text{rapide}]{} \text{produits} + N_2\uparrow$$

R = R' = Ar [45-50]

R = Ar, R' = Me [48]

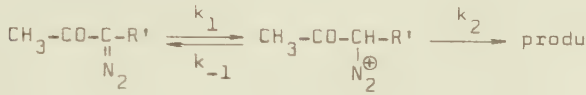
R = Me, R' = Ar [50]

R = R' = Me [51, 52]

R = Me, R' = i-propyl [51]

Le changement de mécanisme se situe au niveau des vitesses de déprotonation et de perte d'azote.

Comparons l'hydrolyse de la diazoacétone (1) et de la diazo-3-butanone-2 (2). L'équation générale est la suivante :



1 : R' = H  2 : R' = $CH_3$

Les constantes de vitesse de protonation ($k_1$) sont proches pour les deux diazocétones [53] :

diazoacétone : $k_1 = 22{,}1 \cdot 10^2$ $M^{-1}s^{-1}$ (à 0°C)

diazo-3-butanone-2 : $k_1 = 5{,}5 \cdot 10^2$ " " " "

Dans le cas de la diazoacétone, on peut calculer le rapport $k_{-1}/k_2$. En effet, la constante globale de réaction est : $k_{obs} = k_2 k_1 / k_{-1}$.

Malheureusement, $k_{obs}$ n'a pas été mesuré à 0°C, parce que la réaction globale est trop lente. Cependant, on peut évaluer cette valeur à l'aide des données de l'équation d'Arrhénius déterminées par McCauley et King [37] :

$$k_{obs} = Ae^{\frac{-E^{\ddagger}}{RT}} \quad \text{où} \quad A = 6{,}79\ 10^2 \quad E^{\ddagger} = 19{,}8 \text{ kcal/mole} \quad T = 273^{\circ}k$$

$k_{obs} = 0,95 \cdot 10^{-3}$ $M^{-1}s^{-1}$ ($0^oC$). En divisant cette valeur par celle de $k_1$, on tire : $k_{-1}/k_2 = 240$.

L'addition d'une base peut faciliter la déprotonation d'un ion diazonium[54].Un mécanisme A-$S_E2$ tend à devenir A-2 en présence d'une forte concentration de base. La constante de vitesse globale de réaction, qui est fonction notamment de $k_2$ et $k_{-1}$ (vitesse de déprotonation par $H_2O$), est diminuée par cette action. Il est possible de déterminer $k_{-1}/k_2$ en étudiant la variation de $k_{obs}$ avec la concentration de tampon. Par cette méthode, Albery a trouvé pour la diazo-3-butanone-2 que $k_{-1}/k_2$ vaut $9 \cdot 10^{-3}$ (à $25^oC$) [55]. On peut admettre que cette valeur n'est pas très différente à $0^oC$.

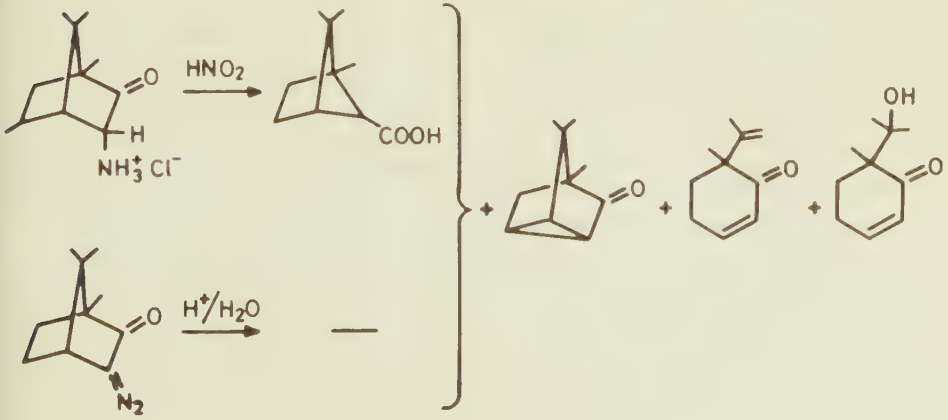
On voit que le rapport de la constante de vitesse de déprotonation sur celle de perte d'azote passe d'une valeur supérieure à 1,dans le cas de la diazoacétone,à une valeur inférieure à 1 dans celui de la diazo-3-butanone-2. L'introduction d'un groupe méthyle ralentit la déprotonation du cation diazonium, en le stabilisant, et accélère la perte d'azote par stabilisation de la charge positive partielle du carbone substitué, dans l'état de transition.

1.2.2.Comparaison du traitement acide des diazocétones et de la désamination nitreuse des α-aminocétones

Il est intéressant de savoir si la formation de tous les produits des deux réactions se fait par le même ion diazonium intermédiaire, comme il est généralement admis dans le cas des diazoalcanes et, si non, à quel niveau se situe la différence. Les ions peuvent se différencier par leur structure, leur conformation ou leur solvatation. Des produits peuvent également se former sans passer par un ion diazonium. Nous allons exposer les quelques travaux qui ont été faits à ce sujet.

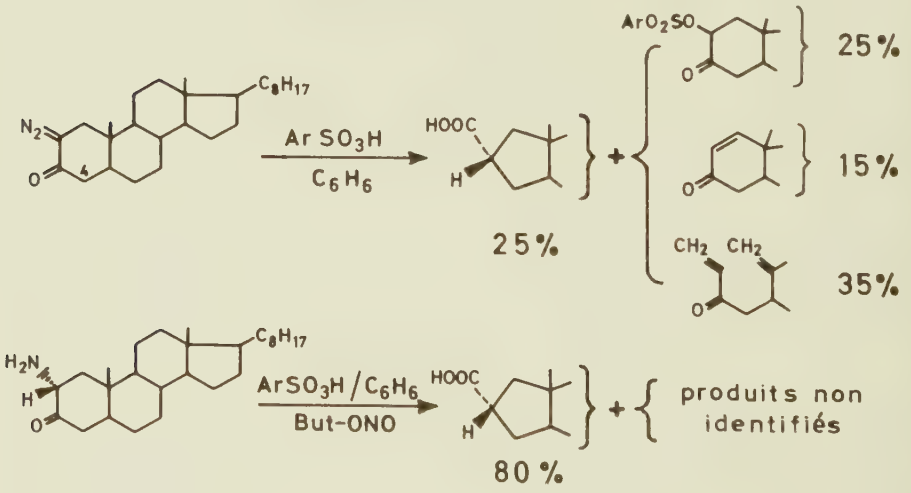
Leresche [30] a comparé la désamination du chlorhydrate d'ω-amino-acétophénone (3·HCl) ($Ph\text{-}CO\text{-}CH_2\text{-}NH_3^+\ Cl^-$) et l'hydrolyse acide de la diazoacétophénone (4) ($Ph\text{-}CO\text{-}CHN_2$). Aucun produit commun aux deux réactions n'a été isolé. Par hydrolyse de 4, il s'est formé de l'ω-hydroxyacétophénone alors que, par désamination de 3, il s'est formé de l'acide benzoïque et du dibenzoyl-3,4-furoxanne. Ces deux derniers produits se sont également formés par réaction de 4 avec l'acide nitreux. Leresche pense que, lors de la désamination, ces produits se forment par nitrosation de la diazocétone, qui est un intermédiaire isolé. Il a été déterminé que le furoxanne se forme par dimérisation d'un nitrile-oxyde obtenu par nitrosation de 4. Lors des mêmes réactions, Baumgarten et Anderson [35] n'ont analysé que les acides formés. Ils ont trouvé 68% d'acide benzoïque par désamination et 1,6% du même acide par réaction de 4 avec $HNO_2$. Ni les uns ni les autres n'ont donné d'explication satisfaisante à la formation de cet acide, n'ayant pas isolé le fragment monocarboné correspondant. Dans aucun cas, tous les produits de réaction n'ont été analysés et aucune étude quantitative détaillée n'a été faite.

Edwards et Lesage [25] ont comparé le traitement acide d'une diazocétone secondaire, le diazocamphre, à la désamination de l'amino-camphre. Lors de la première réaction, il ne s'est pas formé l'α-hydroxycamphre normalement attendu mais 3 autres produits. Lors de la seconde réaction, il s'est formé les mêmes produits avec, en plus, une faible quantité d'un acide carboxylique de transposition :



Aucune comparaison quantitative n'a été faite. Les auteurs pensent néanmoins que les trois produits communs aux deux réactions sont formés par l'intermédiaire du même ion diazonium, alors que l'acide se formerait via un ion diazonium dont la fonction carbonyle est hydratée.

Avaro et Levisalles [32] ont comparé la désamination nitreuse, en milieu non aqueux, de l'amino-2α-(5α)-cholestanone-3 au traitement acide de la diazo-2-(5α)-cholestanone-3 dans les mêmes conditions réactionnelles. Lors de cette dernière réaction, il s'est formé des produits de substitution, d'élimination et de fragmentation, ainsi que 25% d'un acide obtenu par transposition. Par désamination, les auteurs ont isolé 80% de ce même acide et n'ont pas identifié les autres produits :




Dans la série diméthylée en position 4 [33], les résultats sont semblables. Les auteurs expliquent ces rendements en acide transposé dans les deux types de réaction par une différence de configuration de l'ion diazonium (voir p. 76).

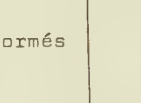
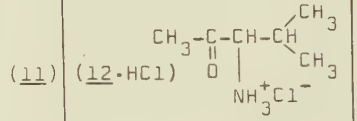
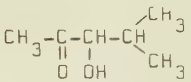
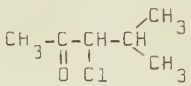
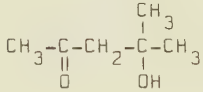
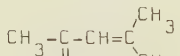
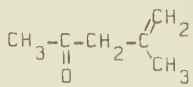
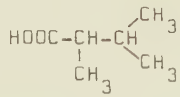
Ballenegger [26] a fait une comparaison quantitative. Il a désaminé le chlorhydrate d'amino-3-butanone-2 (5·HCl) et hydrolysé la diazo-3-butanone-2 (2). Dans les deux cas, il s'est formé de la méthyl-vinylcétone (6) et des produits de substitution, dans des proportions à peu près équivalentes (tableau 1). De plus, il a isolé un acide carboxylique formé par transposition uniquement lors de la désamination.

Tableau 1 : Comparaison des produits formés par hydrolyse de 2 et de la désamination de 5·HCl [26]

| produits formés | substrats | |
|---|---|---|
| | $CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-\overset{\overset{N_2}{\|}}{C}-CH_3$ (2) | $CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-\overset{\overset{NH_3^+Cl^-}{\|}}{CH}-CH_3$ (5·HCl) |
| $CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-\overset{\overset{OH}{\|}}{CH}-CH_3$ (7) | 75% | 26,3% |
| $CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-\overset{\overset{Cl}{\|}}{CH}-CH_3$ (8) | - | 6,1% |
| $CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH=CH_2$ (6) | 25% | 12,9% |
| $HOOC-CH\begin{matrix}\nearrow CH_3\\ \searrow CH_3\end{matrix}$ (9) | - | 54,6% |

Il a fait la même comparaison à partir de la méthyl-4-amino-3-pentanone-2 (10) et de la méthyl-4-diazo-3-pentanone-2 (11) (tableau 2). Dans les deux réactions, il a mis en évidence des produits de substitution et d'élimination comme dans la comparaison précédente mais aussi des produits formés après migration d'hydrure. La proportion de ces produits est à peu près la même dans les deux réactions. Lors de la désamination uniquement, il se forme en plus un peu d'acide acétique, dont il n'a pas cherché la provenance, et de l'acide isobutyrique obtenu par transposition.

Tableau 2 : Comparaison des produits formés par hydrolyse de 11 et de la désamination de 10·HCl [26]

| produits formés | substrats | |
|---|---|---|
| |  (11) |  (12·HCl) |
|  | 6,6% | - |
|  | - | 2,9% |
|  | 62,2% | 62,8% |
|  | 22,7% | 17,7% |
|  | 8,6% | 1,6% |
|  | - | 15,0% |
| $CH_3COOH$ | - | traces |

Comme Edwards et Lesage [25], Ballenegger admet que l'acide de transposition est formé par l'intermédiaire d'un ion carbonium dont la fonction carbonyle est hydratée. Il explique qu'il ne se forme pas d'acide à partir des diazocétones par le fait que ces dernières sont supposées ne pas être hydratées, contrairement aux aminocétones. Aucune étude d'hydratation n'a été faite.

Des diazocétones secondaires ont été parfois isolées lors des désaminations nitreuses d'aminocétones α-substituées [31]. Aucune étude n'a été faite sur l'action de l'acide nitreux sur les diazocétones secondaires, qui peuvent être des intermédiaires des désaminations. Par contre, Leresche [30] et Favre [69] ont fait cette étude pour les diazocétones primaires.

## 1.3. BUT DU TRAVAIL

Le but du présent travail est d'élucider les points encore obscurs de la comparaison de la désamination nitreuse des α-aminocétones avec le traitement acide des diazocétones.

Nous avons séparé l'étude des substrats primaires de celle des substrats secondaires. En effet, d'une part, le mécanisme d'hydrolyse n'est pas le même pour les diazocétones primaires et secondaires; d'autre part, la littérature citée ci-dessus laisse supposer une différence entre les deux types de réaction.

En plus de ces deux types de réaction, nous nous sommes proposés d'étudier la décomposition de triazènes formés à partir d'aminocétones, en milieu alcalin, pour voir l'effet du pH sur la décomposition de l'ion diazonium.

# 2. ESSAIS PERSONNELS

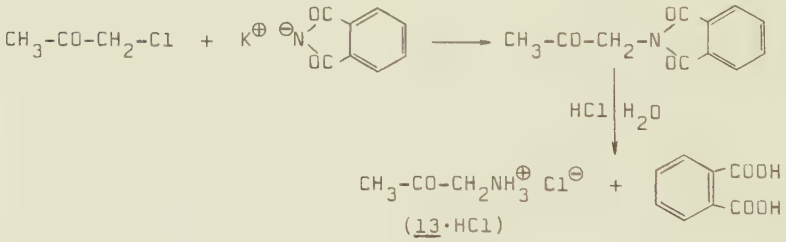
## 2.1. SYNTHESES

### 2.1.1. Synthèses des α-aminocétones

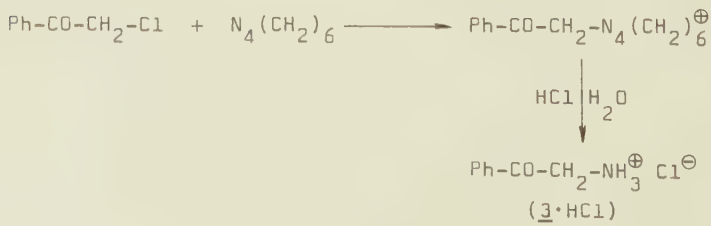
Nous avons utilisé les méthodes de synthèse suivantes :

a) Substitution d'un halogénure par un groupe précurseur d'une fonction amino

Nous avons synthétisé le chlorhydrate d'aminoacétone (13·HCl) par la méthode de Gabriel [56]. Elle consiste en l'hydrolyse d'acétonylphtalimide obtenue à partir de chloroacétone :

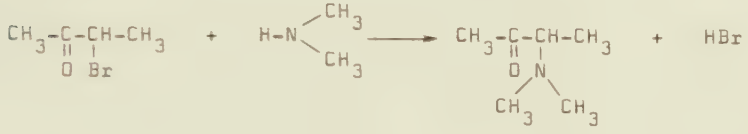


Pour obtenir le chlorhydrate d'ω-aminoacétophénone (3·HCl), nous avons fait réagir de l'urotropine avec de la chloroacétophénone, puis hydrolysé l'intermédiaire formé [57] :



b) Réaction d'une amine avec une α-halogénocétone

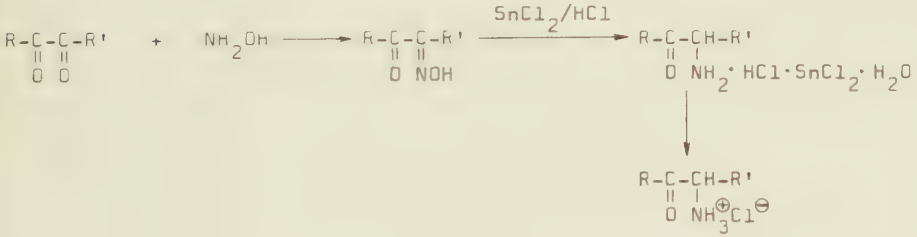
La N,N-diméthylamino-3-butanone-2 (14) a été obtenue à partir de bromo-3-butanone-2 et de diméthylamine, en adaptant le mode opératoire de Janetzky et Verkade [58], qui ont synthétisé la N-méthyl-N-phényl-amino-3-butanone-2 :



(14)

c) Réduction d'une oxime

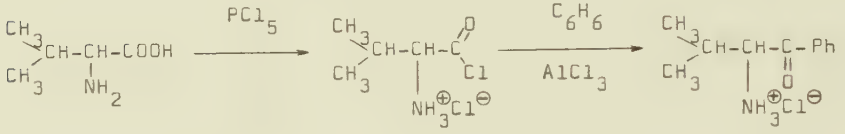
Les α-céto-oximes peuvent être synthétisées à partir des dicétones correspondantes. En réduisant ces oximes par le chlorure stanneux, en présence d'acide chlorhydrique, on obtient un complexe isolable. Celui-ci peut être détruit soit par alcalinisation soit, si l'amine n'est pas stable en milieu basique, par addition d'hydrogène sulfuré :



Par cette méthode, nous avons synthétisé les chlorhydrates d'amino-3-butanone-2 (R = R' = $CH_3$-) (5·HCl) [59], d'amino-2-cyclohexanone (R,R' = -$CH_2$-$CH_2$-$CH_2$-$CH_2$-) (15·HCl) [25] et de désylamine (R = R' = Ph-) (16·HCl) [60].

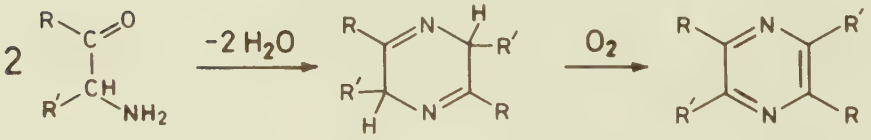
d) Réaction de Friedel et Crafts à partir d'un halogénure d'acide et de benzène

Le chlorhydrate de chlorure de valyle, synthétisé à partir de valine, a été transformé en chlorhydrate d'amino-2-méthyl-3-butyrophénone (17·HCl) par réaction avec du benzène [61] :



(17·HCl)

Remarque : Les α-aminocétones primaires sont très instables à l'état non protoné; elles se dimérisent notamment pour donner des pyrazines [62] :



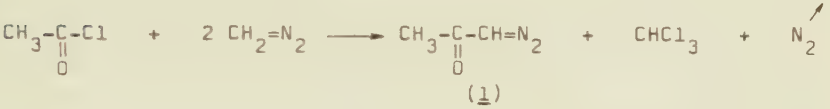
Par contre, l'ω-aminoacétophénone et la désylamine sont suffisamment stables pour être manipulées à froid, en solutions diluées.

2.1.2. Synthèses des diazocétones

Ces composés ont été synthétisés de différentes manières énumérées ci-dessous :

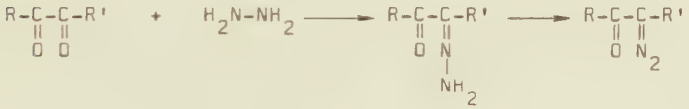
a) Acylation d'un diazoalcane

Par la méthode d'Arndt et Eistert [63], nous avons obtenu la diazoacétone (1) à partir du chlorure d'acétyle et du diazométhane :



b) Oxydation d'une hydrazone

A partir d'une dicétone, il est facile de préparer une dicétone-monohydrazone, qui est oxydable en diazocétone :



L'oxyde mercurique a été utilisé pour oxyder la benzile-monohydrazone en phényl-benzoyldiazométhane (R = R' = Ph-)(18) [64] alors que l'oxyde de manganèse activé a permis d'obtenir de la diazo-3-butanone-2 (R = R' = $CH_3$-) (2) [65].

c) Transfert du groupe diazo sur un composé possédant un groupe méthylène actif

Le groupe diazo de l'azide de p-toluènesulfonyle peut être échangé contre deux hydrogènes en α d'un groupe carbonyle :

Par cette méthode, nous avons synthétisé la diazo-2-cyclohexanone (R,R' = $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$) (19) [66] et le phényl-acétyl-diazométhane (R = $CH_2$,R' = Ph-) (20) [67].

## 2.2. COMPARAISON DE LA DESAMINATION NITREUSE DES α-AMINOCETONES NON SUBSTITUEES EN α AVEC LE TRAITEMENT ACIDE DES DIAZOCETONES PRIMAIRES

A la suite des travaux de Leresche [30] et de Baumgarten et Anderson [35] (voir p. 17 ), nous avons entrepris une étude détaillée de cette comparaison. Nous avons choisi la désamination du chlorhydrate d'aminoacétone (13·HCl) parallèlement à l'hydrolyse de la diazoacétone (1) car ce sont les substrats les plus simples et au sujet desquels il y a déjà des informations dans la littérature.

Hildesheimer [68] a déjà désaminé l'aminoacétone : il a obtenu de l'hydroxyacétone. Par la même réaction, Angeli [27] a isolé de la diazoacétone. Aucun des deux n'a donné de rendement. Par hydrolyse de la diazoacétone, McCauley et King [37] ont obtenu quantitativement de l'hydroxyacétone. Favre [69] a isolé du diacétyle-3,4-furoxanne avec un rendement de 68% par réaction de la diazoacétone avec l'acide nitreux, alors que Seth et Deshapande [70] ont obtenu de la chloro-1-isonitroso-1-propanone-2 par traitement de cette diazocétone avec le chlorure de nitrosyle, dans le benzène.

Nous avons fait une première désamination dans des conditions propices à la formation de diazocétone. Pour déplacer l'équilibre de protonation de la diazoacétone en faveur de la forme non protonée, nous avons travaillé à pH 4,2,qui est le moins acide possible,pour avoir désamination. La quantité de nitrite de sodium ajoutée était la plus faible possible (1,26 mole de $NaNO_2$ pour une mole d'amine), afin d'éviter la consommation de la

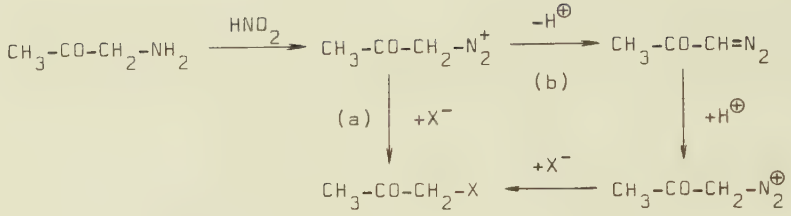
diazoacétone formée, par nitrosation. Nous avons travaillé dans un mélange d'eau et d'éther, ce dernier solvant servant à isoler immédiatement du milieu réactionnel la diazoacétone formée.

Les produits ont été séparés par chromatographie sur colonne et analysés spectroscopiquement par comparaison avec des échantillons témoins. Nous avons isolé de la diazoacétone comme produit principal et des petites quantités de chloroacétone (21) et d'hydroxyacétone (22). Nous n'avons trouvé aucun autre produit à part 27% d'aminoacétone qui n'a pas réagi. Nous avons dosé les produits par chromatographie en phase gazeuse (CPG). Les rendements sont donnés dans le tableau 3 (p. 29).

Si on augmente le pH et la quantité d'acide nitreux, la diazoacétone doit se former en plus faible quantité et être consommée. Nous avons répété la réaction sous ces conditions dans le même mélange de solvants que précédemment. Nous avons isolé de la chloro-1-isonitroso-1-propanone-2 (23) qui est le seul solide peu volatil formé. Il a été identifié par comparaison avec un échantillon témoin synthétisé par réaction du chlorure de nitrosyle avec de l'isonitrosoacétone (selon [71]). Nous avons aussi isolé de l'acide acétique (24)*. Il se forme également 21 et 22 qui ont été mis en évidence par CPG. Ces trois derniers produits ont été dosés par CPG et par RMN, après extraction à l'éther; ces deux méthodes donnent les mêmes résultats (tableau 3).

21 et 22 peuvent provenir directement de la substitution sur l'ion α-cétodiazonium ou de la diazoacétone intermédiaire qui se reprotone :

* Leresche [30] écrit que l'acide de scission ne se forme qu'en présence d'oxygène. Nous avons répété notre réaction sous azote. Il y a également scission : l'acide acétique s'est formé dans une proportion de 69% par rapport à la chloroacétone et à l'hydroxyacétone.




Nous avions pensé tester le mécanisme de la réaction en travaillant dans $D_2O$ : un schéma réactionnel passant par la voie (a) devrait être caractérisé par l'absence de deutérium sur le carbone où a lieu la substitution tandis que la voie (b) devrait conduire au remplacement d'au moins un hydrogène par un deutérium. Cet essai s'est avéré impossible car, lors d'un test de contrôle, nous avons trouvé que les hydrogènes en α de l'amine s'échangent fortement avec $D_2O$ dans les conditions de la réaction.

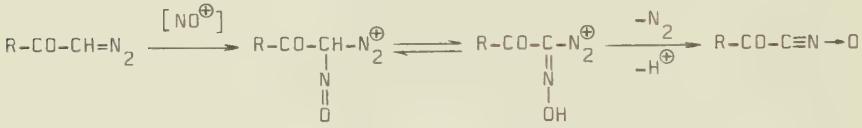
Comme Leresche, nous avons traité la diazocétone avec l'acide nitreux pour voir quels sont les produits provenant de la nitrosation de cet intermédiaire. Contrairement à lui, nous avons ajouté du chlorure dans le milieu pour respecter les conditions de la désamination. Dans le spectre RMN du mélange des produits extraits, on n'observe ni 21 ni 22. Par contre, il se forme 23 et 24 dans le rapport 81 : 19. Il y a quelques pics de très faible intensité qui n'ont pas été identifiés. Les deux produits principaux ont été séparés par distillation et identifiés spectroscopiquement par comparaison avec des échantillons authentiques. 22 a été isolé avec un rendement de 77%, le rendement de 23 est donc de 18%. L'absence d'hydroxycétone et de chlorocétone montre qu'il y a plutôt nitrosation que protonation de la diazoacétone. Favre a déjà fait cette observation lors de la réaction de composés diazocarbonylés avec l'acide nitreux [69]. Cette constatation rend raisonnable le fait que les produits de substitution se forment par la voie (a) ci-dessus.

Nous avons vérifié que, par traitement acide de la diazoacétone sans $HNO_2$ ni $Cl^-$, il ne se forme que l'hydroxyacétone. L'acide acétique et la chloro-1-isonitroso-1-propanone-2 ne sont donc obtenus qu'en présence d'acide nitreux.

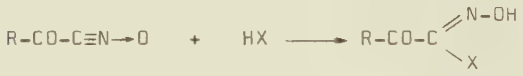
Tableau 3 : Rendements des produits formés par traitement acide de la diazoacétone (1) et par désamination du chlorhydrate d'aminoacétone (13·HCl)

| produits | traitements acides de 1 | | désaminations de 13·HCl | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | $H^+/H_2O$ | $HNO_2/H_2O$ $+Cl^-$ | pH 4,2 léger excès de $HNO_2$ | pH 2 fort excès de $HNO_2$ | |
| | | | | dosage par CPG | dosage par RMN |
| $CH_3-CO-CH=N_2$ (1) | - | - | 93% | - | - |
| $CH_3-CO-C(Cl)=NOH$ (22) | - | 77% | - | 30% | 31% |
| $CH_3-COOH$ (23) | - | 18% | - | 51% | 49% |
| $CH_3-CO-CH_2-Cl$ (20) | - | - | 4% | 4% | 4% |
| $CH_3-CO-CH_2-OH$ (21) | 100% | - | 3% | 14% | 16% |

Dans aucune de nos réactions, nous n'avons trouvé de furoxanne comme l'a fait Leresche à partir de la diazoacétophénone et de l'ω-aminoacétophénone. Par contre, la chloro-1-isonitroso-1--propanone-2,que nous avons isolée,provient du même intermédiaire, un nitrile-oxyde. Leresche [30] puis Favre [69] ont montré que cet intermédiaire se forme par nitrosation du carbone des diazocétones primaires :

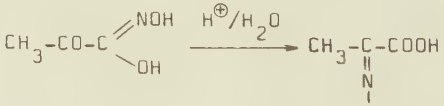


Ces nitrile-oxydes sont instables à température ambiante. En présence d'un nucléophile, il se forme un dérivé d'un acide hydroxamique :



En effet, 23,que nous avons isolé, correspond à ce produit où X = Cl.

Par attaque de l'eau comme nucléophile, il pourrait se former de l'acide acétohydroxamique (25). Dans le cas de la nitrosation de la p-méthoxy-diazoacétophénone par le nitrite d'amyle, en présence d'acide acétique et d'eau, Seth et Deshapande [70] ont isolé un acide α-cétohydroxamique. En milieu acide, l'acide acétohydroxamique se transpose en oxime de l'acide pyruvique (26) [72] :



(25) (26)

Nous n'avons trouvé ces deux produits ni dans la réaction de désamination ni dans celle de nitrosation de la diazoacétone.

En absence de nucléophile et de double liaison dipolarophile, qui peuvent réagir avec le nitrile-oxyde, celui-ci peut se dimériser pour donner un furoxanne.

La quantité de diacétyl-3,4-furoxanne (68% de rendement), que Favre [69] a isolé à partir de diazoacétone sous ces dernières conditions, est proche de celle de chloro-1-isonitroso-1-propanone-2 que nous avons obtenu en ajoutant du chlorure dans le milieu réactionnel (77% de rendement).

La formation d'un acide carboxylique par scission d'une liaison carbone-carbone a déjà été observée et étudiée lors des désaminations d'aryl-aminocétones. Angeli [28, 34], le premier, a isolé de l'acide benzoïque en désaminant de l'ω-aminoacétophénone. Il n'a pas analysé l'autre fragment. Le schéma général de réaction est le suivant :

$$R\text{-}CO\text{-}CH_2\text{-}NH_2 \xrightarrow[H_2O]{NaNO_2/H^{\oplus}} R\text{-}COOH + X$$

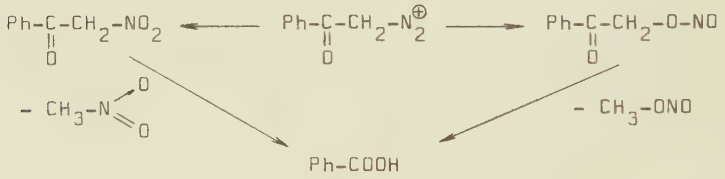
Baumgarten et Anderson [35] ont désaminé différents dérivés parasubstitués de l'ω-aminoacétophénone. Ils ont trouvé, dans tous les cas, un acide de scission avec un rendement d'environ 70%. Lors de la désamination de l'ω-aminoacétophénone, ils ont mis en évidence du méthanol par un test, mais sans l'isoler. Ils proposent un mécanisme où il y aurait addition d'un nucléophile sur la fonction carbonyle puis scission avec libération de diazométhane. Celui-ci s'hydrolyserait en méthanol dans le milieu réactionnel :

$$R\text{-}CO\text{-}CH_2\text{-}NH_2 \xrightarrow[HA]{HNO_2} R\text{-}\underset{\underset{A}{|}}{\overset{\overset{OH}{|}}{C}}\text{-}CH_2\text{-}N_2^{\oplus} \longrightarrow R\text{-}C\overset{O}{\underset{A}{\diagdown\!\!\diagup}} + CH_2{=}N_2 + H^{\oplus}$$

HA = $H_2O$, HONO, etc.

Selon ces propositions, la diazoacétophénone devrait se scinder par hydrolyse. Or, Leresche [30] a montré qu'en absence d'acide nitreux, la diazoacétophénone ne se scinde pas, alors que c'est le cas en présence d'acide nitreux. Dans la mesure où le mécanisme est le même à partir d'une diazocétone ou d'une aminocétone, il pense que l'acide nitreux doit participer à la réaction avec une autre fonction que la nitrosation de l'amine. Il discute des mécanismes où l'acide nitreux aurait un autre effet qu'une simple addition sur la fonction carbonyle :

a) Le nitrite peut agir comme un nucléophile :

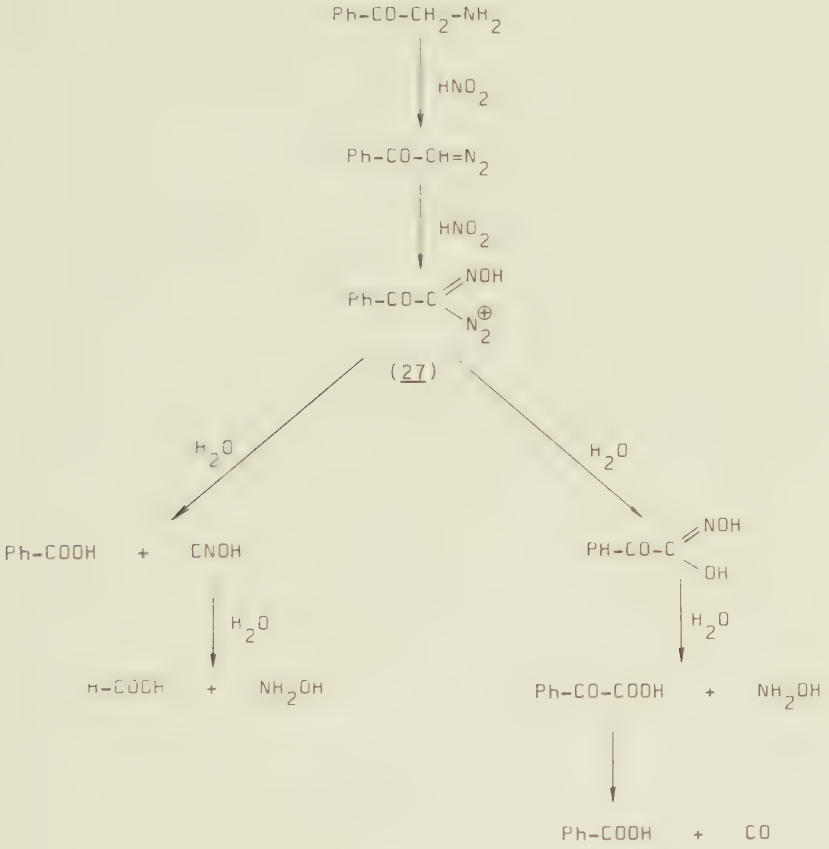



N'ayant pas trouvé de nitrométhane ni de nitrite de méthyle dans les produits de la réaction, il a écarté cette proposition.

b) Le réactif de nitrosation peut s'additionner sur la diazocétone comme agent électrophile. On peut envisager deux voies réactionnelles (voir schéma 1).

L'ion isonitrosodiazonium (27), formé par nitrosation de la diazoacétophénone, peut d'une part se scinder après addition d'eau sur le groupe carbonyle pour former de l'acide benzoïque, de l'acide formique et de l'hydroxylamine; il peut d'autre part s'hydrolyser en acide hydroxamique puis en acide pyruvique qui donne de l'acide benzoïque et du CO après scission. Comme Leresche n'a pas trouvé d'acide formique ni de CO, la discussion restait ouverte.

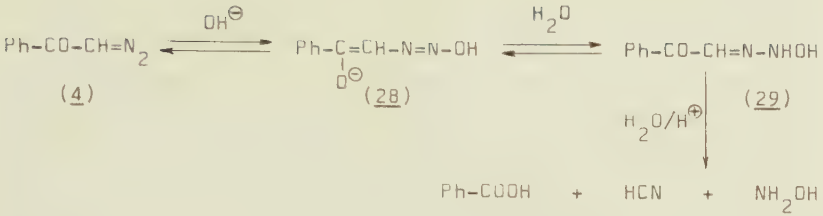
Schéma 1


Ph-CO-CH2-NH2
HNO2
Ph-CO-CH=N2
HNO2
Ph-CO-C(=NOH)-N2⊕
(27)
H2O
H2O
Ph-COOH + CNOH
PH-CO-C(=NOH)-OH
H2O
H2O
H-COOH + NH2OH
Ph-CO-COOH + NH2OH
Ph-COOH + CO

Dans nos expériences, nous avons vu que le rendement en acide acétique est nettement supérieur par désamination que par réaction de la diazoacétone avec l'acide nitreux, dans les mêmes conditions. Ces résultats sont en accord avec ceux de Leresche [30]. Si le mécanisme est le même dans le cas de la désamination et de la réaction de la diazocétone avec l'acide nitreux, ce qui n'est pas certain, on peut conclure que l'acide de scission ne provient pas de la nitrosation de la diazocétone. En effet, il devrait se former plus d'acide acétique dans le second cas que dans le premier.

Dans l'espoir d'isoler le deuxième fragment de la scission, nous avons désaminé le chlorhydrate d'ω-aminoacétophénone. Nous avons choisi ce substrat car il y a probablement une forte différence de volatilité entre les produits ayant un groupe phényle et le fragment de scission qui n'a qu'un carbone. Il s'est formé de l'acide benzoïque avec un rendement de 46%. Afin de vérifier l'hypothèse de Baumgarten et Anderson [35],qui pensent qu'il se forme du méthanol, nous avons distillé l'eau et les produits volatils une fois la réaction terminée. Une chromatographie en phase gazeuse du mélange a montré qu'il n'y a aucun pic de même temps de rétention que le méthanol. Nous avons fait un essai témoin dans les mêmes conditions mais sans amine et avec la quantité prévue de méthanol; le pic du méthanol était fortement visible en chromatographie en phase gazeuse. L'hypothèse de Baumgarten et Anderson est donc fausse.

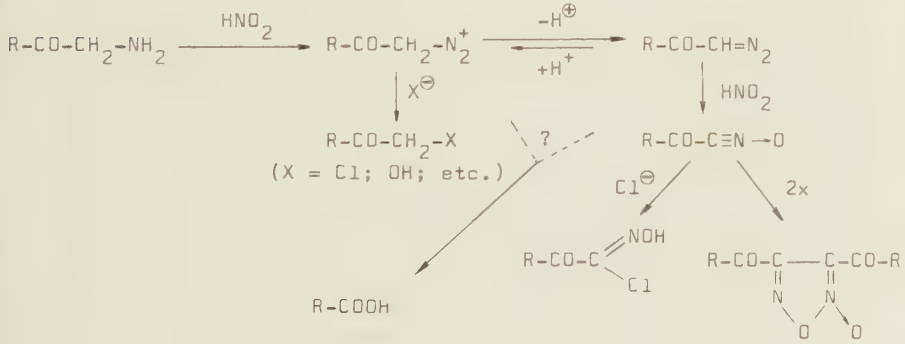
On pourrait envisager un autre mécanisme par analogie avec les résultats de Yates et Shapiro [73] qui ont fait réagir de la diazoacétophénone avec de l'hydroxyde de sodium. Les auteurs postulent qu'il y a attaque de l'ion hydroxyde sur l'azote terminal pour former un énolate de l'acide diazoïque (28), qui peut se protoner pour former 29 qui, après acidification, se scinde en acide benzoïque, en acide cyanhydrique et en hydroxylamine :




29 n'est autre que la forme tautomère de l'acide diazoïque qui est un intermédiaire de la désamination nitreuse de l' ω-amino-acétophénone. 29 pourrait donc se former lors de cette dernière réaction et être l'intermédiaire de scission. Baumgarten et Anderson [35] n'ont pas trouvé d'acide cyanhydrique lors de la désamination de l' ω-amino-acétophénone. Nous avons vérifié ce résultat en trappant l'acide cyanhydrique, qui aurait pu se dégager, dans une solution de NaOH et en faisant un complexe de cuivre de l'ion cyanure. Le résultat était également négatif.

Nous verrons plus loin que les diazocétones secondaires se scindent en présence d'acide nitreux pour donner un acide carboxylique et un acide hydroxamique qui s'hydrolyse en acide carboxylique. Par extension, on pourrait s'attendre, dans notre cas, à la formation d'acide formhydroxamique qui s'hydrolyse en acide formique. Lors de la désamination du chlorhydrate d'ω-aminoacétophénone, nous n'avons mis en évidence aucun de ces deux acides.

Compte tenu de nos résultats et de ceux de la littérature, on peut schématiser les réactions de la façon suivante :



La nitrosation de l'amine forme probablement un ion diazonium qui se décompose soit par substitution avec un nucléophile, soit par perte d'un proton. La diazocétone ainsi formée se nitrose, s'il y a un fort excès de $HNO_2$, pour donner un nitrile-oxyde. Ce dernier se dimérise en un furoxanne ou, en présence de chlorure, forme une chloroxime. Il y a également scission d'une liaison carbone-carbone à partir d'un intermédiaire non identifié.

Par traitement acide, la diazocétone donne uniquement les produits de substitution, par l'intermédiaire de l'ion diazonium.

La réaction de la diazocétone avec l'acide nitreux conduit aux produits dérivés du nitrile-oxyde et à une faible quantité d'acide de scission, mais pas aux produits de substitution de l'ion diazonium.

## 2.3. REACTIONS DES DIAZOCETONES SECONDAIRES AVEC L'ACIDE NITREUX

Avant de traiter de la désamination nitreuse des α-aminocétones α-substituées, nous avons étudié la réaction des diazocétones secondaires avec l'acide nitreux, dans l'éventualité que les diazocétones soient formées lors des désaminations comme dans le cas des α-aminocétones non substituées en α.

Dans la littérature, nous n'avons trouvé mention ni de la possibilité de formation de certains produits de désamination par nitrosation d'une diazocétone secondaire intermédiaire, ni du traitement d'une diazocétone secondaire par l'acide nitreux. Néanmoins, Baumgarten et Anderson [35] ont isolé 77% d'acide benzoïque (formé par scission d'une liaison carbone-carbone) par désamination nitreuse de la désylamine et 27% du même acide par désamination de l'amino-2-phényl-1-pentanone-1. Ils n'ont pas donné d'explication satisfaisante à la formation de cet acide. Il est possible qu'il provienne de la nitrosation des diazocétones formées par désamination.

2.3.1. Résultats

Afin d'obtenir des conditions optimales de nitrosation, la concentration des réactifs de nitrosation doit être grande par rapport à celle de la diazocétone. Nous avons travaillé à pH 0,5 de façon à garantir le meilleur réactif de nitrosation possible, en majorité l'ion nitrosoacidium [4], sans détruire les produits formés, par un excès d'acidité.

Pour éviter la présence d'un anion nucléophile, nous avons utilisé l'acide perchlorique. Chaque réaction a été faite à 0°C, sous azote et dans un mélange d'eau et d'éther, de façon à éviter toute décomposition d'éventuels produits instables formés.

a) Diazo-3-butanone-2 (2)

Les produits de réaction de la diazo-3-butanone-2 avec l'acide nitreux ont été dosés et isolés par CPG. Chaque produit avait le même temps de rétention qu'une substance de référence. Nous avons fait le dosage en présence (tableau 4 (a)) et en l'absence (tableau 4 (b)) de standard interne.

Il s'est formé de l'acétoïne (7), de la méthyl-vinylcétone (6), du diacétyle (30) et de l'acide acétique (24). Ces produits ont été identifiés, spectroscopiquement, par comparaison avec des échantillons témoins. Nous avons également isolé une faible quantité d'acétate d'acétoïne (31) dont la structure a été déterminée par spectroscopie (voir partie expérimentale).

Pour examiner l'influence de l'extraction, nous avons fait un autre essai dans l'eau, sans éther. Nous avons donc effectué la nitrosation en solution aqueuse concentrée à 0°C et enregistré directement le spectre RMN. Le pic de l'eau et ses "side bands" n'interfèrent pas avec ceux des produits. A l'exception de 31, nous avons observé les mêmes produits que précédemment (tableau 4 (c)).

Tableau 4 : Produits formés par traitement acide de la diazo-3-butanone-2 (2) avec et sans $HNO_2$.

| produits | réaction de 2 avec $HNO_2$ | | | | hydrolyse de 2 |
|---|---|---|---|---|---|
| | (a) rendements dosage par CPG après extraction | (b) proportion des produits dosage par CPG après extraction | (c) rendements dosage par RMN sans extraction | (d) proportion des produits formés dans les conditions de désamination de 5 dosage par CPG après extraction | (e) rendements dosage par CPG après extraction |
| $CH_3-CO-\underset{OH}{CH}-CH_3$ (7) | 37% | 41% | 27% | 15% | 80% |
| $CH_3-CO-CH=CH_2$ (6) | 2% | - | traces | 6% | 20% |
| $CH_3-CO-\underset{Cl}{CH}-CH_3$ (8) | - | - | - | traces | - |
| $CH_3-CO-CO-CH_3$ (30) | 6% | 4% | 16% | 5% | - |
| $CH_3-COOH$* (24) | 48% | 52% | 57% | 74% | - |
| $CH_3-CO-\underset{O-CO-CH_3}{CH}-CH_3$ (31) | 3% | 3% | - | - | - |

* Nous verrons plus loin que les deux fragments de scission sont de l'acide acétique. C'est la raison pour laquelle, dans le calcul des rendements, nous avons divisé la quantité de cet acide par deux.

Nous avons également fait réagir 2 dans les conditions de la désamination de l'amino-3-butanone-2 (5) dont nous parlerons ultérieurement. Les produits ont été dosés par CPG (tableau 4 (d)) et identifiés par comparaison de leur temps de rétention avec des échantillons authentiques.

Afin de voir quels produits ne sont pas formés par nitrosation, nous avons soumis la diazo-3-butanone-2 à l'hydrolyse acide en absence de $NaNO_2$. Nous avons dosé les produits par CPG. Conformément aux résultats de Ballenegger [26] et de Fierz [23], il se forme de l'acétoïne (80%) et de la méthyl-vinylcétone (20%) (tableau 4 (e)). Nous avons contrôlé l'absence d'acide acétique et de diacétyle qui ne se forment donc qu'en présence d'acide nitreux.

Si les deux fragments isolés après scission sont de l'acide acétique, il est possible qu'un intermédiaire soit l'acide acétylhydroxamique (voir p. 47) qui s'hydrolyse en acide acétique à pH 0,5. Pour le mettre en évidence lors de la nitrosation de la diazo-3-butanone-2, nous l'avons trappé sous forme d'un complexe de $Cu^{II}$ qui a été isolé puis décomposé par $H_2S$. L'acide acétylhydroxamique, ainsi régénéré, a pu être identifié par comparaison avec un échantillon authentique.

b) Phényl-benzoyldiazométhane (18)

Par hydrolyse acide du phényl-benzoyldiazométhane (18), Jugelt et Berseck [50] ont isolé de la benzoïne (32) (95%) et de l'acide diphénylacétique (33) (3-4%).

La lenteur de la réaction de 18 avec l'acide nitreux dans le mélange éther-eau est due à sa faible solubilité dans l'eau (durée de réaction : 15 heures).

Tableau 5 : Rendements des produits formés par traitement acide du phényl-benzoyldiazométhane (18) avec et sans $HNO_2$

| produits | réaction de 18 avec $HNO_2$ | | (c) réaction de 18 avec $H^+$ dans dioxane/$H_2O$ [50] |
|---|---|---|---|
| | (a) dans $Et_2O/H_2O$ | (b) dans $Et_2O/H_2O$/acétone | |
| Ph-COOH ‡ (34) | 5% | - | - |
| Ph-CO-CO-Ph (35) | 45% | - | - |
| Ph-CO-CH(OH)-Ph (32) | 27% | 34% | 95% |
| Ph-CO-C(NO)(ONO)-Ph (36) | traces | - | - |
| Ph-CO-CH(ONO)-Ph (37) | - | 28% | - |
| $Ph_2CH$-COOH (33) | - | - | 3-4 % |

Les 3 produits principaux de la réaction ont été séparés, après extraction à l'éther, par recristallisations fractionnées. Il s'agit de l'acide benzoïque (34), du benzile (35) et de la benzoïne (32). Ils ont été identifiés par leurs caractéristiques spectroscopiques et par des points de fusion mixtes. Ils ont été dosés par spectroscopie chromatographique UV* (tableau 5 (a)).

* Nous remercions M. le Prof. Kesselring d'avoir mis l'appareil à notre disposition.

‡ Lors du calcul des rendements, nous avons divisé par deux la quantité d'acide benzoïque car il constitue les deux fragments de la scission.

Un des produits isolé en très faible quantité n'est soluble ni dans l'eau ni dans l'éther. Il s'agit du nitrite de nitroso-1--benzoïne (36) dont la structure a été déterminée par spectroscopie : son spectre RMN ne présente que des pics aromatiques; les fragments caractéristiques du spectre de masse sont : m/e = 270 (pic moléculaire (M)), 194 (M-(NO)-(ONO)), 193 (M-Ph), 165 (M-PhCO), 105 (PhCO), 77 (Ph), 30 (NO); l'absence de pic à m/e = 46 ($NO_2$) montre qu'il n'y a pas de groupe nitro dont ce pic est caractéristique; la structure est confirmée par le spectre IR : $\nu$ = 1690 $cm^{-1}$ (C=O), 1605 $cm^{-1}$ (N=O de nitrite), 1570 $cm^{-1}$ (N=O de nitroso), 790 $cm^{-1}$ (N-O).

Afin d'avoir un milieu réactionnel homogène, nous avons répété la nitrosation en ajoutant de l'acétone. Nous avons isolé 2 produits principaux par recristallisations fractionnées : la benzoïne (34%) et le nitrite de benzoïne (37) (28%) (tableau 5 (b)).

37 a été identifié spectroscopiquement : son spectre RMN montre un singulet à $\delta$ = 7,00 ppm à part les pics aromatiques; le spectre infrarouge a les bandes caractéristiques des groupes carbonyle et nitrite : $\nu$ = 1670 $cm^{-1}$ (C=O) et 1640 $cm^{-1}$ (N=O) ; les principaux fragments du spectre de masse sont : m/e = 195 (M-(ONO)), 105 (PhCO), 77 (Ph), 46 (ONO), 30 (NO).

Nous avons hydrolysé 37 en milieu alcalin : nous avons isolé la benzoïne et mis en évidence l'anion nitrite par le test de Griess [74] (diazotation et couplage).

c) Diazo-2-cyclohexanone (19)

Nous avons vu, avec les substrats précédents, qu'il se forme un acide de scission par réaction avec l'acide nitreux. Afin de mettre en évidence l'autre fragment avec certitude, nous avons choisi une diazocétone cyclique.

Dans ce but, nous avons étudié en détails les produits d'hydrolyse acide de la diazo-2-cyclohexanone (19), ce qui n'a jamais été fait. Lors de son travail de diplôme, Ducret a uniquement mis en évidence le produit principal formé, la méthyl-2-cyclopentène-2-one-1 (38) et un peu d'acide cyclopentane-carboxylique.

Nous avons trouvé que la fraction acide des produits de la réaction de 19 avec l'acide nitreux contient de l'acide adipique (39) et 3 autres corps en traces non identifiés.

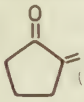
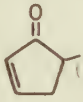
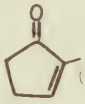
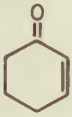
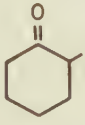
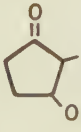
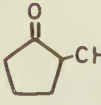
Les produits neutres ont été dosés et isolés par CPG. Un premier dosage réalisé en présence d'un standard interne permet d'obtenir le rendement de chaque produit (tableau 6 (a)). Par une seconde mesure effectuée en absence de standard, nous avons calculé la proportion des oléfines les unes par rapport aux autres (tableau 6 (b)).

Le produit principal, la méthyl-2-cyclopentène-2-one-1 (38), a été identifié par ses spectres IR, RMN et UV qui correspondent à ceux de la littérature [25].

Deux autres produits neutres ont été identifiés par comparaison de leurs spectres et de leur temps de rétention, en chromatographie en phase gazeuse, avec des échantillons authentiques. Il s'agit du cyclohexène-2-one-1 (40) et du bicyclohexane-[3, 1, 0]-one-2 (41). Les fragments principaux de leur spectre de masse sont donnés dans le tableau 7.

Nous n'avons pu caractériser deux autres oléfines que par leurs spectres de masse et UV car elles se sont formées en trop faible quantité. Il s'agit probablement de la méthylène-2-cyclopentanone (42) et de la méthyl-5-cyclopentène-2-one-1 (43). La similitude de leurs spectres de masse avec ceux des 3 produits précédents montre que ce sont des isomères de ceux-ci (voir tableau 7 ). Le spectre de 42 est proche de celui de 38 qui a le même squelette; il s'en différencie par une très faible perte de méthyle et une forte perte d'éthylène. Le spectre de

Tableau 6 : Produits formés par traitement acide de la diazo-2-cyclohexanone (19) avec et sans $HNO_2$

| produits | réaction de 19 avec $HNO_2$ | | | réaction de 19 avec $H^+/H_2O$ |
|---|---|---|---|---|
| | a) rdts | b) proportion des oléfines formées | c) rdts des prod. de réaction faite dans les cond. de désam. de 15 | d) rdts des prod. de réaction de 19 avec $H^+/H_2O$ |
|  (42) | 1% | 6% | 2% | 10% |
|  (43) | 1% | 2% | 2% | 7% |
|  (38) | 25% | 52% | 4% | 40% |
|  (40) | 11% | 19% | 1% | 15% |
| (41) | 11% | 21% | 22% | 16% |
|  (44) | < 1% | | 1% | 2% |
|  (45) | 2% | | 1% | 2% |
|  (46) | < 1% | | 1% | 3% |
| (39) | 27% | | 52% | - |

masse de 43 est caractérisé par une grande intensité du pic moléculaire et une forte perte de méthyle; le pic de base est le fragment (HC=CH-CO) provenant de la scission des liaisons 3-4 et 5-1. En UV*, la transition $\pi \longrightarrow \pi^*$ de 42 est à $\lambda_{max}$ (EtOH) = 219,7 nm, qui est en accord avec la structure proposée. 43 a $\lambda_{max}$ (EtOH) = 218,8 nm; comparé à celui du cyclopentène-2-one-1 ( $\lambda_{max}$(EtOH) = 218 nm [75]), on peut dire que ce spectre est compatible avec la structure proposée.

Tableau 7 : Principaux fragments des spectres de masse des alkyl-cétones 38, 40-43.

| m/e | fragments supposés | 38 | 40 | 41 | 42 | 43 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 96 | pic moléculaire (M) | 50% | 20% | 35% | 13% | 90% |
| 81 | M - ($CH_3$) | 7% | - | 5% | 1% | 45% |
| 68 | M - ($C_2H_4$) | 32% | 100% | 100% | 100% | 44% |
| 67 | M - ($C_2H_5$) | 100% | 9% | 35% | 87% | 52% |
| 55 | $C_3H_3O$ | - | 7% | 83% | - | 18% |
| 54 | $C_3H_2O$ | 6% | - | 44% | 3% | 100% |
| 53 | $C_3HO$ | 62% | 9% | 36% | 49% | 65% |
| 40 | $C_3H_4$ | 30% | 25% | 31% | 22% | 28% |
| 39 | $C_3H_3$ | 52% | 31% | 83% | 33% | 78% |
| 42 | $CH_2$=CO | 15% | 12% | 16% | 14% | 28% |
| 41 | CH=CO | 28% | 11% | 25% | 19% | 30% |

* Les $\varepsilon$ n'ont pas pu être mesurés car nous avions trop peu de substances pour faire des dilutions précises.

Tableau 8 : Principaux fragments des spectres de masse des hydroxy-cétones 44-46.

| m/e | fragments supposés | 44 | 45 | 46 |
|---|---|---|---|---|
| 114 | pic moléculaire (M) | 16% | 8% | 23% |
| 96 | M - ($H_2O$) | 18% | 64% | 82% |
| 84 | M - ($CH_2O$) | 7% | - | 20% |
| 83 | M - ($CH_2OH$) | 15% | - | 15% |
| 81 | M - ($H_2O$)-($CH_3$) | 3% | 11% | 14% |
| 73 | M - ($CH_2$=CH-$CH_2$) | - | 14% | 96% |
| 70 | $CH_2$-$CH_2$-$CH_2$-CO | 75% | 12% | - |
| 68 | M - ($C_2H_4$)-($H_2O$) | 22% | 44% | 74% |
| 67 | M - ($C_2H_5$)-($H_2O$) | 29% | 100% | 100% |
| 60 | M - ($C_3H_2O$) | - | - | 30% |
| 57 | $CH_2$-$CH_2$-CO | 100% | 9% | - |
| 55 | CH=CH-CO | 33% | 11% | - |
| 43 | $CH_2$=COH | 27% | 96% | - |

Par manque de substance, nous n'avons fait que les spectres de masse des 3 derniers produits. Ce sont 3 alcools isomères car ils ont le même pic moléculaire de m/e = 114. Les principaux fragments sont donnés dans le tableau 8. 44 est l'hydroxy-2-cyclohexanone; son spectre de masse correspond aux données de la littérature [76]. 45 et 46 sont probablement respectivement l'hydroxy-3-méthyl-2-cyclopentanone et le méthylhydroxy-2-cyclopentane. Il y a une grande similitude entre les spectres de 45 et de 46 (même pic de base, forte perte d'eau, etc.). 45 se caractérise par l'absence de pic de masse correspondant à la perte de ($CH_2O$) et ($CH_2OH$); ces fragmentations sont peu probables avec des β-hydroxycétones. Par contre, 46 perd ces deux fragments, le

premier par un réarrangement de McLafferty, le second par scission. La perte du fragment ($C_3H_5$) est forte pour 46, ce qui est explicable par la scission des liaisons 2-3 et 5-1.

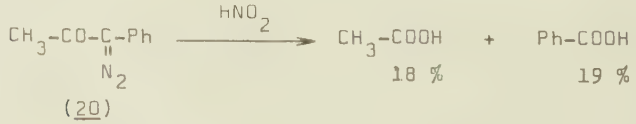
Il ne se forme pas de cyclohexanedione-1,2.

Nous avons traité la diazo-2-cyclohexanone dans les conditions de désamination de l'amino-2-cyclohexanone dont nous parlerons ultérieurement. Nous avons séparé les acides des corps neutres. La fraction acide était presque intégralement de l'acide adipique (44). Nous avons dosé les corps neutres par CPG. Les produits, repérés par leur temps de rétention, sont les mêmes que ceux obtenus par désamination de 56 (tableau 6 (c)).

Nous avons soumis la diazo-2-cyclohexanone à l'hydrolyse acide dans des conditions de solvant et de température identiques à celles de la nitrosation. On retrouve tous les produits de la réaction précédente sauf l'acide adipique (tableau 6 (d)). Nous n'avons pas trouvé d'acide cyclopentane carboxylique comme Ducret. Les produits ont été identifiés par comparaison de leur temps de rétention en chromatographie en phase gazeuse avec des témoins. (Ces résultats seront discutés ultérieurement par comparaison avec les produits de désamination nitreuse de l'amino-2-cyclohexanone.)

d) Phényl-acétyldiazométhane (20)

Pour vérifier que la scission forme deux acides carboxyliques, nous avons nitrosé le phényl-acétyldiazométhane (20) dont la fragmentation donne deux acides différents. Nous n'avons analysé que les acides formés, ce sont l'acide acétique et l'acide benzoïque :



Par hydrolyse acide de 20, il se forme quantitativement de l'hydroxy-1-phényl-1-propanone-2 [23].

2.3.2 Discussion

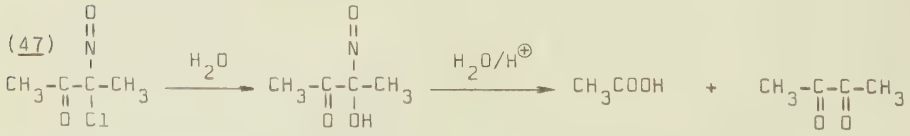
La comparaison des produits de nitrosation et d'hydrolyse des diazocétones secondaires examinées ci-dessus, montre que la formation de dicétone-1,2 et d'acide de scission est due à l'acide nitreux. Ce sont les seuls produits spécifiques de nitrosation que nous ayons observés. Les autres produits isolés étant les mêmes que ceux formés par traitement acide des diazocétones, on peut conclure qu'ils résultent de leur protonation inévitable dans le milieu acide de la nitrosation. Contrairement à la réaction des diazocétones primaires avec l'acide nitreux, il y a donc compétition entre la nitrosation et la protonation. On peut expliquer cette différence de comportement si on admet que la vitesse de nitrosation des diazocétones primaires est plus grande que celle des diazocétones secondaires, les vitesses de protonation étant du même ordre de grandeur dans les deux cas [53]. Une autre explication est que les deux vitesses de nitrosation soient proches, du même ordre de grandeur que les vitesses de protonation et que la nitrosation soit irréversible. Par conséquent, dans le cas des diazocétones secondaires, la protonation, qui est également irréversible (mécanisme A-$S_E2$), entrerait en compétition avec la nitrosation. Par contre, dans le cas des diazocétones primaires, la nitrosation serait favorisée vu la réversibilité de la protonation (mécanisme A-2).

Il est probable que le réactif de nitrosation agisse comme électrophile et attaque la diazocétone sur le carbone où est fixé le groupe diazo, de la même manière que le fait un proton lors de l'hydrolyse acide. Il se forme alors un ion α-céto-α--nitrosodiazonium qui est le même que celui supposé comme intermédiaire de la nitrosation des diazocétones primaires [69].

A partir de l'ion α-cétodiazonium, on peut formuler une voie réactionnelle de scission qui aboutisse à deux acides carboxyliques, dont l'un se forme par l'intermédiaire d'un acide hydroxamique que nous avons isolé (schéma 2 - voie a). L'ion α--céto-α-nitrosodiazonium (II) peut d'abord réagir avec un nucléophile, l'eau dans notre cas, pour former une α-hydroxy-α--nitrosocétone (III). Celle-ci peut ensuite se scinder après protonation de l'oxygène du groupe nitroso pour former un acide carboxylique et un acide hydroxamique (IV). Dans l'eau et en milieu acide, IV s'hydrolyse pour former un acide carboxylique*.

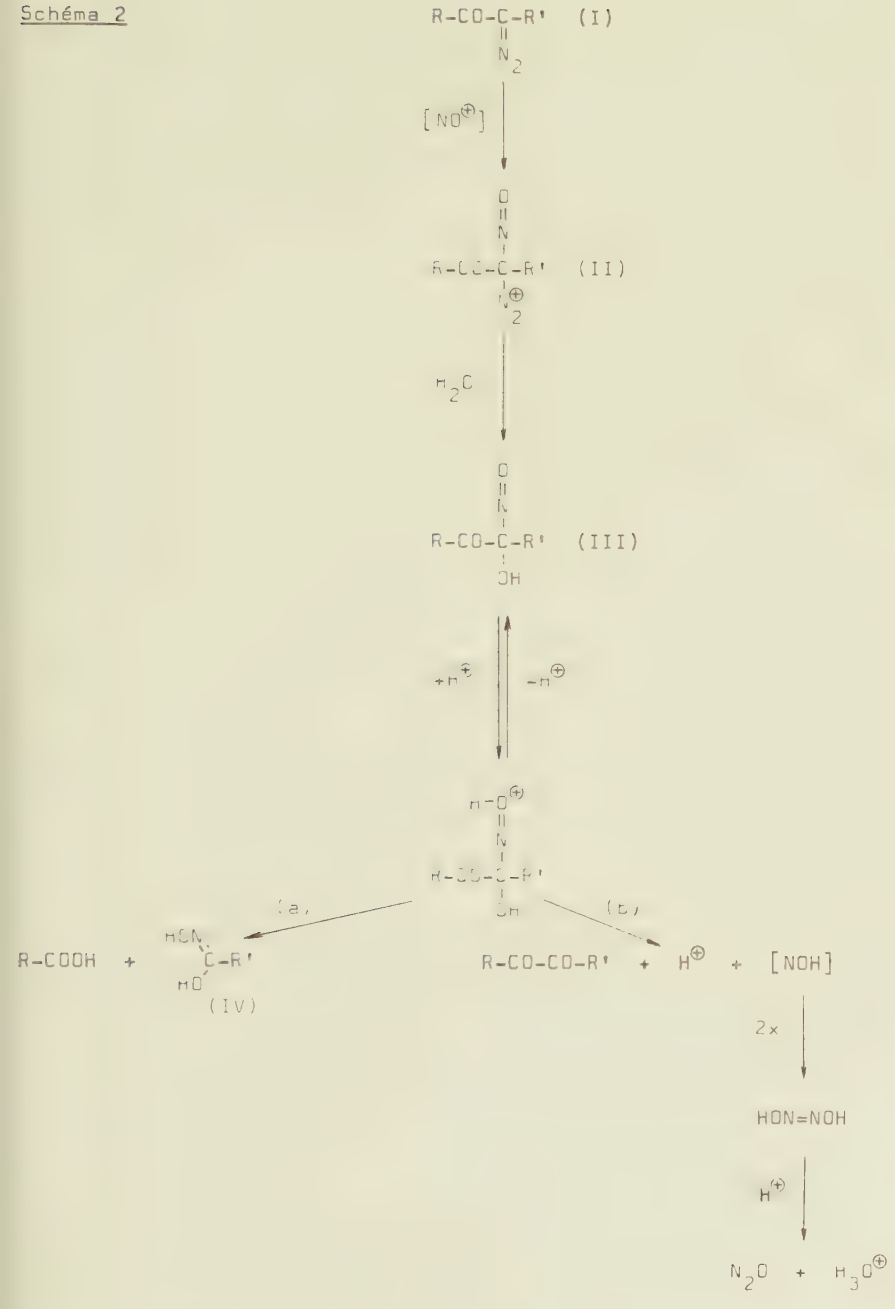
Nous n'avons pas pu isoler ni synthétiser l'intermédiaire III. Par contre, Hawthorne et Strahm [77] ont suggéré qu'un hydroxy--1-nitroso-1-alcane est un intermédiaire de l'hydrolyse d'un chloro-1-nitroso-1-alcane en présence de $Ag^+$ pour former une cétone.

Par analogie, nous avons synthétisé la chloro-3-nitroso-3-butanone-2 (47) par réaction du chlorure de nitrosyle sur de la diacétyl-monoxime. 47 étant inconnu et très instable, sa structure n'a été établie que spectroscopiquement par comparaison avec le chloro-2-nitroso-2-propionate d'éthyle dont les spectres IR [ $\nu_{(N=O)}$ = 1570 $cm^{-1}$] et visible [ $\lambda_{max}$ = 635 nm ($\varepsilon$=5)] sont connus [78]. 47 montre la vibration à $\nu$ = 1570 $cm^{-1}$ et a un $\lambda_{max}$ à 633 nm ($\varepsilon \cong 5$) caractéristique du groupe chloronitroso (couleur bleue). Nous avons hydrolysé 47 dans les conditions de nitrosation mais sans ajouter de nitrite de sodium. Le produit principal formé était l'acide acétique; il y avait, en plus, une faible quantité de diacétyle :



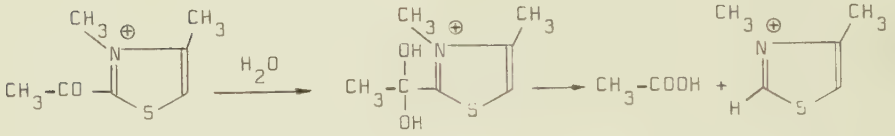

* Comme alternative, on peut imaginer une scission à partir de II, qui formerait un acide carboxylique et un nitroso-1-diazo--1-alcane. Celui-ci s'hydrolyserait, dans l'eau, en un acide hydroxamique puis en un acide carboxylique.

Schéma 2


R-CO-C-R' (I)
N2
[NO⊕]
R-CO-C-R' (II)
H2C
R-CO-C-R' (III)
OH
+H⊕
-H⊕
(a)
(b)
R-COOH +
(IV)
R-CO-CO-R' + H⊕ + [NOH]
2×
HON=NOH
H⊕
N2O + H3O⊕

Le fait qu'il se forme de l'acide acétique par hydrolyse de la chloro-3-nitroso-3-butanone-2 fait penser que l'hydroxy-3-nitroso-3-butanone-2 est un intermédiaire commun à cette réaction et à la scission par nitrosation des diazocétones secondaires.

L'hydratation du groupe carbonyle paraît favoriser la scission. Lienhard [79] a étudié la scission de l'ion acétyl-2-diméthyl-3,4-thiazolium qui se rapproche de notre cas :



Il a comparé les vitesses de scission et d'hydratation en fonction du pH : elles varient de la même manière.

La fonction carbonyle des diazocétones n'est pas hydratée, même dans l'eau [80], à cause de la contribution de la forme mésomère énolate qui diminue la charge partielle positive sur le carbone du carbonyle. L'hydratation devrait donc se faire au niveau de II ou de III (schéma 2).

Etant donné que l'hydrolyse de la chloro-3-nitroso-3-butanone-2 (47) donne du diacétyle en plus d'acide acétique, il est possible que les dicétones-1,2 se forment également par l'intermédiaire d'α-hydroxy-α-nitrosocétones.

Rappelons que Hawthorne et Strahm [77] ont obtenu des cétones avec des rendements de 85 à 95% en hydrolysant des chloro-1-nitroso-1-alcanes en présence d'$Ag^+$. Ils ont proposé une voie réactionnelle où un chloro-1-nitroso-1-alcane est hydrolysé dans une première étape en un hydroxy-1-nitroso-1-alcane qui, dans une seconde étape, perd du [NOH] après protonation pour

former une cétone. Dans le milieu réactionnel, le [NOH] donne du $N_2O$ qui a été mis en évidence par les auteurs.

Par analogie, on peut formuler une telle voie réactionnelle dans notre cas (schéma 2 - voie b).

Etant donné que la nitrosation du phényl-benzoyldiazométhane (18) donne un fort rendement en benzile, il aurait été intéressant de répéter cette réaction à partir de diphényl-1,2-chloro--2-nitroso-2-éthanone-1. Malheureusement, il n'a été possible de synthétiser cette α-chloro-α-nitrosocétone ni par addition de chlore sur la benzile monoxime, ni par addition de chlorure de nitrosyle sur cette même oxime ou sur 18.

On sait qu'un groupe carbonyle adjacent à un phényle est moins hydraté qu'à côté d'un méthyle [81]. Il est probable que c'est la forme non hydratée de la fonction carbonyle qui réagit lors de la formation de dicétone alors que c'est la forme hydratée qui réagit lors de la scission. Ceci expliquerait pourquoi la nitrosation du phényl-benzoyldiazométhane donne plus de dicétone que d'acide tandis que celle de la diazo-3-butanone-2 aboutit au résultat inverse.

## 2.4. DESAMINATIONS NITREUSES D'α-AMINOCETONES α-SUBSTITUEES

Nous avons étudié la désamination de l'amino-3-butanone-2 (5), de la désylamine (16), de l'amino-2-méthyl-3-butyrophénone (17) et de l'amino-2-cyclohexanone (15), pour compléter les données de la littérature, essayer d'élucider des points de mécanisme non encore résolus et comparer cette réaction avec le traitement acide des diazocétones.

2.4.1. Chlorhydrate d'amino-3-butanone-2 (5·HCl)

Ballenegger [26] a déjà désaminé 5 : il a isolé l'acétoïne (7), la méthyl-vinylcétone (6), la chloro-3-butanone-2 (8) et l'acide isobutyrique (9) (tableau 9 (c)). Il a dosé ces produits par CPG en ne calculant que les proportions relatives des surfaces des pics correspondant à chaque produit, sans déterminer les vrais rendements.

Nous avons répété cette désamination pour calculer le rendement de chaque produit. Nous avons également voulu poursuivre l'étude de la comparaison de l'hydrolyse de la diazo-3-butanone-2 (2) et de la désamination de 5 que Ballenegger avait amorcée (voir p. 19 ).

Nous avons d'abord désaminé 5 dans l'eau à pH 3. Nous avons fait deux essais, l'un a été dosé par CPG avec un standard interne pour calculer les rendements (tableau 9 (a)) et l'autre par la même méthode mais sans standard (tableau 9 (b)). Nous avons obtenu 6, 7, 8 et 9. Ils ont été identifiés par comparaison de leur temps de rétention avec ceux d'échantillons témoins. Il ne s'est pas formé de diacétyle ni d'acide acétique.

En plus, nous avons isolé de la tétraméthyl-2,3,5,6-pyrazine (48) (36%), après évaporation des produits volatils. Elle provient de la dimérisation de 5 et a été identifiée par comparaison avec les données de la littérature [82].

Nous avons fait une autre désamination dans un mélange d'eau et d'éther. Les produits ont été analysés de la même manière que précédemment. Il s'est formé, en plus de 6, 7, 8 et 9, de l'acide acétique (24) et du diacétyle (30) (tableau 9 (d)).

L'acide acétique et le diacétyle, mis en évidence uniquement dans une désamination menée dans un mélange eau-éther, proviennent probablement de la nitrosation de la diazo-3-butanone-2 qui peut être un intermédiaire. On peut expliquer nos résultats de la façon suivante : dans l'eau, la quantité de diazocétone

Tableau 9 : Proportions des produits de désaminations du chlorhydrate d'amino-3-butanone-2 (5·HCl) comparées à celles de traitements acides de la diazo-3-butanone-2 (2)

| produits | désamination de 5·HCl | | | | traitement acide de 2 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | (a) rendements pH 3 dans $H_2O$ | (b) proportion des prod. pH 3 dans $H_2O$ | (c) proportion des prod. pH 4 [26] | (d) rendements pH 3 dans $H_2O/Et_2O$ | (e) proportion des prod. + $HNO_2$ dans les conditions de (a) | (f) rendements + $HNO_2$ dans $H_2O/Et_2O$ pH 0,5 | (g) rendements + $H^+/H_2O$ pH 2 |
| $CH_3-CO-CH=CH_2$ (6) | 11% | 14% | 12,9% | 1% | 6% | 2% | 20% |
| $CH_3-CO-\underset{\underset{OH}{|}}{CH}-CH_3$ (7) | 19% | 32% | 26,3% | 38% | 15% | 37% | 80% |
| $CH_3-CO-\underset{\underset{Cl}{|}}{CH}-CH_3$ (8) | traces | | 6,1% | traces | traces | - | - |
| $\begin{matrix} CH_3 \\ \diagdown \\ CH \\ \diagup \\ CH_3 \end{matrix}-COOH$ (9) | 28% | 54% | 54,6% | 49% | - | - | - |
| $CH_3-CO-CO-CH_3$ (30) | - | - | | 1% | 5% | 6% | - |
| $CH_3-COOH$* (24) | - | - | | 6% | 74% | 48% | - |

* Nous avons divisé la quantité d'acide acétique par deux car il correspond aux deux fragments de la scission.

formée est très faible car la vitesse de décomposition de l'ion diazonium (intermédiaire probable) est environ 100 fois supérieure à celle de déprotonation [55]; par contre, en présence d'éther, la diazocétone est protégée contre l'hydrolyse immédiate et a l'occasion de réagir avec $HNO_2$.

L'acide isobutyrique ne se forme que par désamination de l'amino-3-butanone-2 comme il a déjà été démontré [26]. Nous discuterons ultérieurement de son mode de formation.

Les produits de substitution et d'élimination sont communs à la désamination de 5 et au traitement acide de 2 (tableau 9). La chloro-3-butanone-2 (8) ne se forme qu'en très faible quantité dans nos conditions de réactions avec l'acide nitreux car l'ion chlorure réagit avec l'ion nitrosoacidium pour former NOCl [4], compétitivement à la substitution sur l'ion diazonium. La proportion d'acétoïne (7) et de méthyl-vinylcétone (6) varie beaucoup avec les conditions de réaction. Dans les mêmes conditions réactionnelles, la proportion de 7 par rapport à 6 est plus grande lors de l'hydrolyse que de la désamination, mais la différence n'est pas assez grande et les résultats suffisamment précis pour que l'on puisse en tirer des conclusions.

Pour avoir un critère de comparaison plus précis entre la désamination de 5 et le traitement acide de 2, nous avons désaminé 5 en présence de thiocyanate pour comparer nos résultats avec ceux de Fierz [23] qui a hydrolysé 2 en présence du même produit.

L'ion thiocyanate est un nucléophile ambivalent. Il peut attaquer soit par son atome de soufre, soit par son atome d'azote [83, 84, 85]. Selon le principe de HSAB, l'atome de soufre est une base molle et l'atome d'azote, une base dure. Un carbone saturé est un acide mou tandis qu'un cation carbonium est un acide plus dur. On sait que les bases dures attaquent préférentiellement les acides durs et inversement [83]. Dans une réaction bimoléculaire concertée,qui met en jeu un C $sp^3$ relativement mou, c'est l'atome de soufre qui attaquera préférentiellement car il

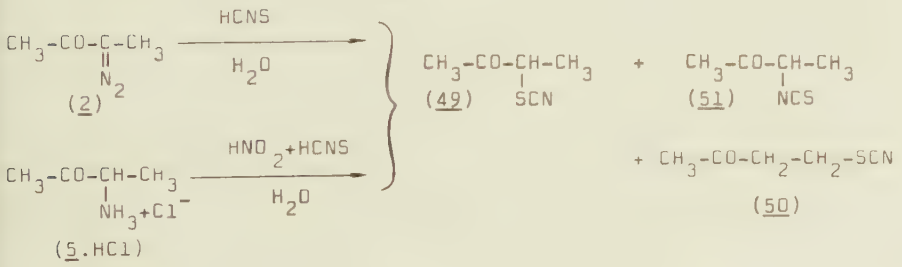
est plus polarisable que l'azote. Par contre, s'il se forme un ion carbonium intermédiaire, donc un centre dur, l'attaque de l'azote est compétitive avec celle du soufre.

Cannel et Taft [85] ont obtenu du thiocyanate et de l'isothiocyanate de t-butyle, dans un rapport de 1,9 à 2,5, en désaminant la t-butylamine et l'isobutylamine en présence de thiocyanate, de même qu'en faisant réagir le chlorure de t-butyle avec du thiocyanate. D'après ce qui précède, dans les trois cas, l'ion t-butylcarbonium est un intermédiaire.

Fierz [23] a étudié le traitement acide de la diazo-3-butanone-2 (2) en présence de thiocyanate. Il a obtenu, en plus de la méthyl-vinylcétone et de l'acétoïne, du thiocyanato-3-butanone-2 (49) et du thiocyanato-4-butanone-2 (50) (schéma 3). 50 est un produit secondaire formé par addition de Michaël du thiocyanate sur la méthyl-vinylcétone. Il ne se forme pas d'isothiocyanato-3-butanone-2 en quantité supérieure à 1% (sensibilité des méthodes de détection). Ceci montre que dans l'hydrolyse de 2, il y a substitution par voie concertée.

Nous avons désaminé l'amino-3-butanone-2 (5) en présence de thiocyanate, pour comparer nos résultats avec ceux de Fierz. Nous avons analysé les dérivés du thiocyanate par CPG. Il s'est formé 49 et 50 mais pas d'isothiocyanato-3-butanone-2 (schéma 3). Un spectre IR du mélange a confirmé la présence de thiocyanate ( $\nu$ = 2150 $cm^{-1}$) alors qu'il n'y a pas de bande correspondant à l'isothiocyanate ( $\nu$ = 2045 $cm^{-1}$).

Schéma 3



Comme il ne se forme d'isocyanato-3-butanone-2 (51) ni par désamination de 5 ni par traitement acide de 2, on peut conclure que dans les deux cas, la substitution se fait avec assistance du nucléophile.

2.4.2. Désylamine (16)

En désaminant la désylamine, Neber et Huh [86] ont isolé de la benzoïne avec un rendement de 49%. McKenzie et Walker [87] ont désaminé la(+)-désylamine optiquement active. Ils ont isolé un mélange de(+) et(-)-benzoïne avec prédominance de la forme(+).Il y a donc eu racémisation partielle (ce résultat a peu de valeur car l'amine racémise dans le milieu réactionnel). Baumgarten et Anderson [35] ont analysé uniquement les acides formés par désamination de 16 avec un fort excès d'acide nitreux. Ils ont obtenu 77% d'acide benzoïque (34) et 5% d'acide diphénylacétique (33).

Nous avons répété cette désamination dans le but de compléter les résultats mentionnés ci-dessus.

Etant donné qu'on peut manipuler la désylamine sous forme libre, car elle est suffisamment stable en solution, nous avons pu faire la nitrosation en présence de $HClO_4$ de façon à éviter la présence d'un nucléophile plus fort que l'eau. La réaction a été faite en présence d'éther; nous avons isolé le nitrite de nitroso-1-benzoïne (36) qui a précipité.

Les corps neutres ont ensuite été séparés des acides (tableau 10 (a)). Nous les avons mis en évidence et dosés par RMN. Il s'agit de l'acide benzoïque (34) et de l'acide diphényl-acétique (33). Nous avons dénombré 10 produits neutres par chromatographie sur couche mince et avons séparé les trois principaux par chromatographie sur colonne. Ce sont le benzile (35), la benzoïne (32)et le dimère de l'amine, la tétraphényl-2,3,5,6-pyrazine (52) (4%), qui a été identifiée par comparaison avec

les données de la littérature [88].

Tableau 10 : Rendements des produits de désamination de la désylamine (16) comparés à ceux des produits formés par traitement acide du phényl-benzoyl-diazométhane avec et sans acide nitreux

| produits | (a) 16+$HNO_2$ pH 3 dans $Et_2O/H_2O$ | (b) 18+$HNO_2$ pH 0,5 dans $Et_2O/H_2O$ | (c) 18+$H^+$ [50] dans dioxanne/$H_2O$ |
|---|---|---|---|
| Ph-CO-C(NO)(ONO)-Ph (36) | traces | traces | - |
| $Ph_2CH$-COOH (33) | 7% | - | 3-4% |
| Ph-COOH (34) | 42% | 5% | - |
| Ph-CO-CO-Ph (35) | 39% | 45% | - |
| Ph-CO-CH(OH)-Ph (32) | 2% | 27% | 95% |

Le rendement en benzoïne que nous avons obtenu est beaucoup plus faible que celui de Neber et Huh mais leurs conditions réactionnelles étaient très différentes (faible excès de $HNO_2$, pH moins acide et réaction faite dans l'eau comme seul solvant). Nos résultats concordent avec ceux de Baumgarten et Anderson compte tenu du fait que nous avons divisé par deux la quantité d'acide benzoïque dans le calcul du rendement. Les produits principaux de la désamination de 16 proviennent probablement de la nitrosation de la diazocétone intermédiaire. Ce sont 36, 34 et 35 (tableau 10 (a)). Comparés à la désamination de l'amino-3-butanone-2, dans les mêmes conditions, la quantité de ces produits est nettement supérieure : 81% contre 7%. On peut expliquer cela par le fait que la protonation du phényl-benzoyl-

diazométhane est moins irréversible que celle de la diazo-3-butanone-2, ce qui correspond aux données cinétiques [45][26].

### 2.4.3. Chlorhydrate d'amino-2-méthyl-3-butyrophénone (17·HCl)

Nous avons choisi un substrat ayant deux substituants différents, phényle et isopropyle. Il s'agit de l'amino-2-méthyl-3-butyrophénone (17) qui était connue [61]. La désamination a été faite dans un mélange éther-eau comme décrit précédemment. Les acides formés ont été séparés des corps neutres puis analysés par RMN. Leur identification a été faite par comparaison avec les spectres des produits de référence. Il s'est formé de l'acide benzoïque (34) et de l'acide phényl-2-méthyl-3-butyrique (53). Ce dernier a été synthétisé par addition de bromure d'isopropyle sur l'acide phénylacétique (selon [89]). Le mélange d'acides a également été estérifié par du diazométhane puis dosé par CPG (tableau 13 (a)). Ces esters ont le même temps de rétention que ceux d'échantillons témoins. Nous n'avons pas observé la présence d'acide isobutyrique!

Nous avons séparé par distillation les deux produits neutres principaux, la méthyl-3-hydroxy-3-phényl-1-butanone-1 (54) et la méthyl-3-phényl-1-butène-2-one-1 (55). Ils ont été identifiés par comparaison de leurs spectres avec ceux d'échantillons préparés par condensation d'acétone et d'acétophénone.

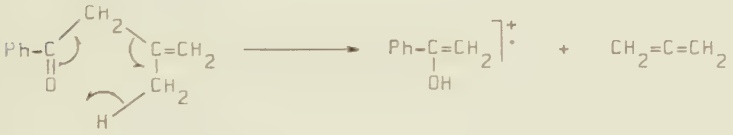
En plus, nous avons séparé les constituants de la fraction neutre par CPG. A part pour 54 et 55, nous n'avons pu faire que les spectres de masse de chaque fraction, par manque de matière.

Un des produits peut correspondre au nitrite de méthyl-3-hydroxy-2-phényl-1-butanone-1 (56). Les fragments importants de son spectre de masse sont : m/e = 207 (pic moléculaire); la perte de NO (m/e = 171) ainsi que l'ion $NO^+$ sont caractéristiques du groupe nitrite; les fragments PhCO (m/e = 105), Ph (m/e = 77), $(CH_3)_2CH-CHOH-CO$ (m/e = 100), $(CH_3)_2CH-CO$ (m/e = 71) et

$CH_2=CH-CH_3$ (m/e = 42) sont caractéristiques du squelette.

57 semble être un isomère de la méthyl-3-phényl-1-butène-2-one-1 (55); il a le même pic moléculaire (m/e = 160) et les deux spectres de masse sont très semblables (tableau 11). On peut supposer que 57 est la méthyl-2-phényl-1-butène-2-one-1 dont les fragmentations principales doivent être les mêmes que celles de 55, les deux produits étant des cétones α-β insaturées. On observe dans les deux cas les quatre fragments formés par scission des liaisons en α du groupe carbonyle.

Deux autres produits sont supposés être la méthyl-3-phényl-1-butène-3-one-1 (58) et la méthyl-2-phényl-1-butène-3-one-1 (59). Ils ont le même squelette que 55 et 57 respectivement mais les doubles liaisons sont en position 3. Les spectres de masse de 58 et 59 sont très semblables pour la même raison que précédemment (tableau 11). Les deux molécules étant thermodynamiquement moins stables que les 2 précédentes car la double liaison n'est pas conjuguée avec le groupe carbonyle, on n'observe ni pic moléculaire ni perte d'hydrogène et de méthyle. Par contre, les scissions en α du carbonyle sont importantes. Une transposition de McLafferty de 58 se fait selon le mécanisme suivant :

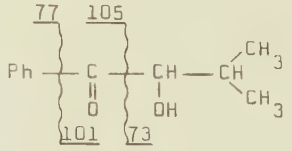


Cette fragmentation n'a pas lieu pour 59, car tous les hydrogènes en γ du groupe carbonyle sont fixés sur un carbone $sp^2$.

Tableau 11: Principaux fragments du spectre de masse des oléfines 55, 57-59

| m/e | fragments supposés | 55 | 57 | 58 | 59 |
|---|---|---|---|---|---|
| 160 | pic moléculaire (M) | 47% | 55% | - | - |
| 159 | M - (H) | 50% | 70% | - | - |
| 145 | M - ($CH_3$) | 41% | 55% | - | - |
| 131 | M - ($C_2H_5$) | 15% | 18% | - | - |
| 120 | M - ($C_3H_4$) | 20% | 4% | 32% | 25% |
| 105 | Ph-CO | 100% | 87% | 100% | 100% |
| 83 | M - (Ph) | 33% | 48% | 21% | 5% |
| 77 | Ph | 97% | 100% | 75% | 82% |
| 55 | M - (Ph-CO) | 7% | 9% | 38% | 20% |
| 40 | $C_3H_4$ | 8% | 8% | | 28% |

En plus de la méthyl-3-hydroxy-3-phényl-1-butanone-1 (54) de structure prouvée, un autre alcool est probablement la méthyl--3-hydroxy-2-phényl-1-butanone-1 (60). Le tableau 12 montre les principaux fragments de 60 comparés à ceux de 54. Dans les deux cas, on ne voit pas le pic moléculaire (m/e = 134). La perte de phényle donne le pic de base de 60 alors qu'elle est beaucoup plus faible pour 54. La perte de (Ph-CO) est importante pour 60 alors qu'elle est nulle pour 54. On peut expliquer cela par une stabilisation de la charge par le groupe hydroxyle en α du carbonyle de 60.




Le fragment de m/e = 119 ne peut se former qu'à partir de 54.

Tableau 12 : Principaux fragments du spectre de masse des hydroxycétones 54 et 60

| m/e | fragments supposés | 54 | 60 |
|---|---|---|---|
| 120 | $Ph-CH=CH_2$ | 44% | 13% |
| 119 | $Ph-CO-CH_2$ | 99% | - |
| 105 | Ph-CO | 100% | 75% |
| 101 | M - (Ph) | 25% | 100% |
| 77 | Ph | 100% | 78% |
| 73 | M - (Ph-CO) | - | 30% |

Le dernier produit est un solide peu soluble dans l'éther. Lorsqu'on laisse réagir le mélange pendant 14 heures au lieu de 4, on peut, par filtration, isoler ce produit en quantité suffisante (30 mg = 1%) pour en faire une analyse spectroscopique. Il s'agit du benzoate de méthyl-3-hydroxy-2-phényl-1--butanone-1 (61) qui est inconnu. Dans le spectre RMN, on voit 10 H aromatiques ainsi que les signaux caractéristiques d'un groupe isopropyle fixé sur un carbone asymétrique (porteur d'1 H) :

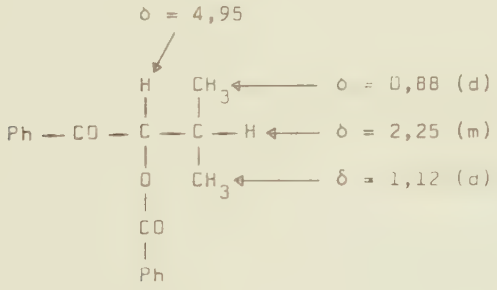
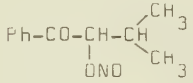
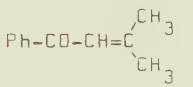
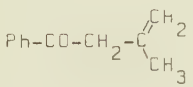
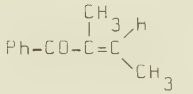
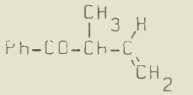
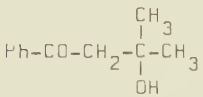
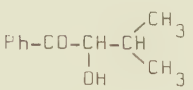
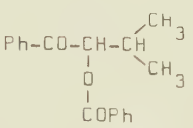
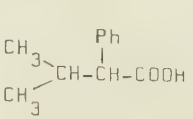


Tableau 13 : Produits formés par désamination nitreuse du chlorhydrate d'amino-2-méthyl-3-butyrophénone (17·HCl)

| produits | | essai (a) rendements | essai (b) proportion des produits neutres |
|---|---|---|---|
|  | (56) | 1% | 3% |
|  | (55) | 8% | 24% |
|  | (58) | 2% | 7% |
|  | (57) | 1% | |
|  | (59) | 1% | 3% |
|  | (54) | 20% | 57% |
|  | (60) | 1% | 6% |
|  | (61) | 1% | |
| Ph-COOH | (34) | 10% | |
|  | (53) | 13% | |

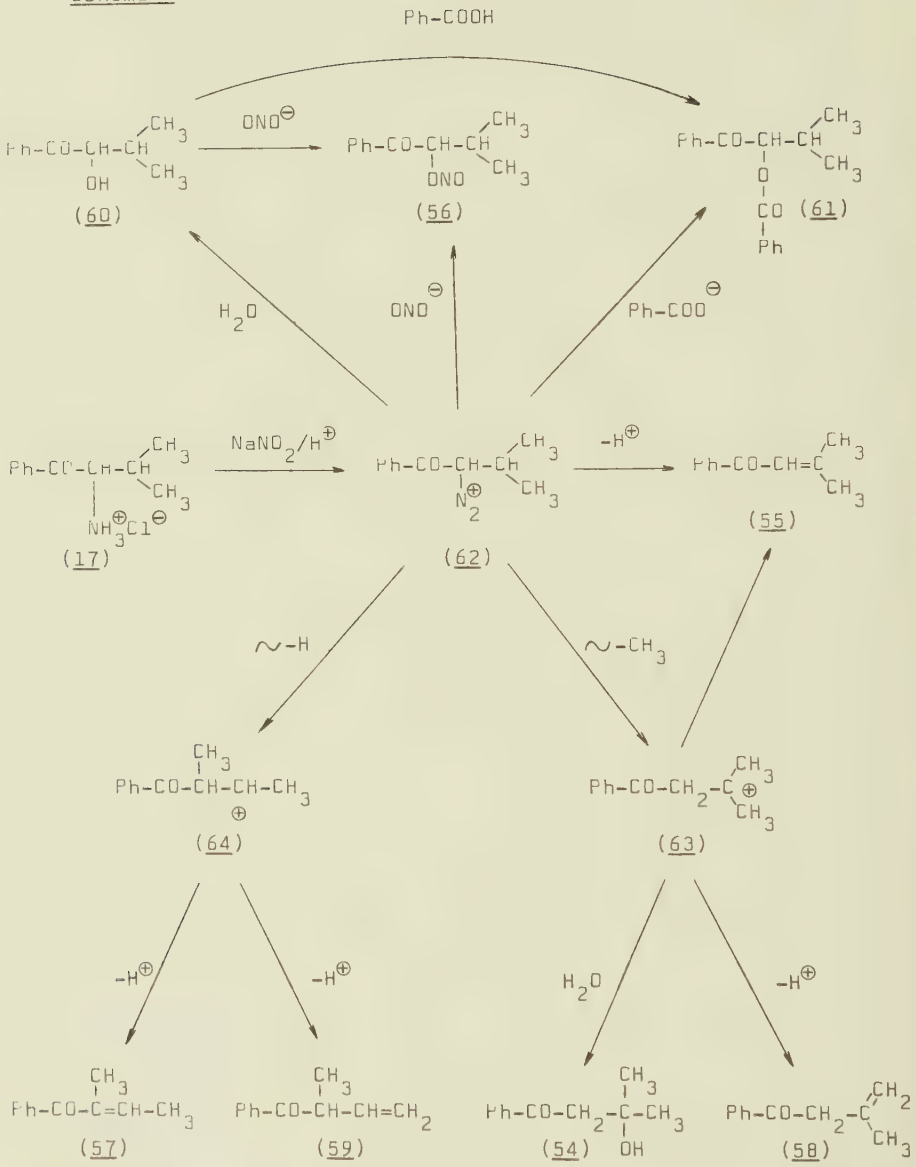
Nous avons dosé les produits par CPG (tableau 13 (a)). Le rendement global des produits analysés ne représente que 58% de l'amine de départ. Nous n'avons pas cherché le solde. Il est probable que 17 se dimérise pour former une pyrazine comme lors des autres désaminations. Il ne se forme pas d'acide isobutyrique qui devrait être le second fragment de scission. Nous avons cherché s'il se formait de l'isobutanol comme le prévoient Baumgarten et Anderson [35] : en CPG, il n'y aucun pic de même temps de rétention que cet alcool. Il est possible que, dans nos conditions réactionnelles (pH 3), l'acide hydroxamique ne se soit pas hydrolysé et n'ait pas été extrait.

Afin de contrôler nos résultats, nous avons fait une seconde réaction dans les mêmes conditions que la première et avons analysé la proportion des produits neutres par CPG (tableau 13 (b)). Ce dosage confirme les résultats précédents.

La composition des produits neutres est proche de celle des produits de désamination de la méthyl-4-amino-3-pentanone-2 (10) [26] (voir p. 19) qui a également un substituant isopropyle. Par comparaison avec la désamination de l'amino-3-buta-none-2 et avec les conclusions de Fierz [23] pour le traitement acide de la méthyl-4-diazo-3-pentanone-2, la décomposition du cation diazonium intermédiaire (s'il se forme) doit être bimoléculaire. Les voies les plus probables de la formation des produits sont données dans le schéma 4.

L'ion diazonium 62, formé par nitrosation de 17, donne 60, 56 et 61 par substitution. 56 et 61 peuvent également provenir d'estérifications de 60, respectivement par le nitrite et par l'acide benzoïque formé par scission. Une élimination donne 55. Les cations carbonium 63 et 64 sont formés par transposition d'un hydrure et d'un méthyle respectivement. Chaque cation peut donner deux oléfines qui sont 55 et 58 dans le premier cas et 57 et 59 dans le second cas. 54 est formé par attaque d'eau sur 63. Ce dernier étant un ion carbonium tertiaire, il est plus stable

Schéma 4


Ph-COOH
ONO⊖
(60)
(56)
(61)
H2O
ONO⊖
Ph-COO⊖
NaNO2/H⊕
-H⊕
(17)
(62)
(55)
~-H
~-CH3
(64)
(63)
-H⊕
-H⊕
H2O
-H⊕
(57)
(59)
(54)
(58)

que 64 qui est secondaire. Ceci explique la prédominance des produits formés à partir de 63.

### 2.4.4. Chlorhydrate d'amino-2-cyclohexanone (15·HCl)

Edwards et Lesage [25] ont déjà analysé les produits de désamination de l'amino-2-cyclohexanone (tableau 14 (c)). Ils ont trouvé de l'acide cyclopentane-carboxylique (65) et des traces d'acide adipique (39). Ils ont mis en évidence huit produits neutres par CPG et ont isolé et analysé les principaux. Ce sont la méthyl-2-cyclopentène-2-one-1 (38), l'hydroxy-3-méthyl-2--cyclopentanone (45) et le bicyclo-[3,1,0]-hexanone-2 (41). Ils ont également mis en évidence, par IR, de la diazo-2-cyclohexanone. Granger et Técher [36], lors de la même réaction, n'ont isolé que de l'acide cyclopentane-carboxylique avec un rendement de 40%. Baumgarten et Anderson [35] ont isolé 21% d'acide cyclopentane-carboxylique (65) et pensent, d'après le spectre IR du mélange d'acides, qu'il se forme également de l'acide ε-hydroxycaproïque et de l'acide hexène-5-oïque.

Vu le fait que nous n'avons pas trouvé le deuxième fragment de scission lors de la désamination de 17 et vu les dires de Baumgarten et Anderson, nous avons voulu voir si l'acide adipique est le seul acide formé par scission. Nous avons également comparé la désamination de l'amino-2-cyclohexanone avec le traitement acide de la diazo-2-cyclohexanone dans les mêmes conditions réactionnelles.

Après désamination de 15·HCl dans l'eau, sans éther, nous avons séparé les corps neutres des acides. Ces derniers sont l'acide cyclopentane-carboxylique (65) et l'acide adipique (39) uniquement. Nous avons estérifié le mélange avec du diazométhane et dosé les esters par CPG après les avoir identifiés par comparaison de leur temps de rétention avec des échantillons authentiques (tableau 14 (a)).

Tableau 14 : Proportions des produits de désaminations du chlorhydrate d'amino-2-cyclohexanone (15·HCl) comparées à celles de traitements acides de la diazo-2-cyclohexanone (19)

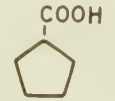
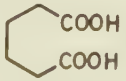
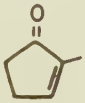
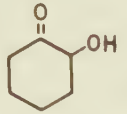
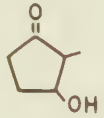
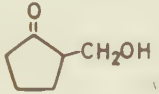
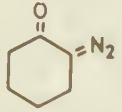
| produits | désamination de 15·HCl | | | traitement acide de 19 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | (a) rdts pH 3 dans $H_2O$ | (b) proportion des produits neutres pH 3 dans $H_2O$ | (c) rdts dans $H_2O$ [25] | (d) rdts + $HNO_2$ dans les conditions de (a) | (e) rdts + $HNO_2$ dans $H_2O/Et_2O$ pH 0,5 | (f) rdts + $H^+$ dans $H_2O/Et_2O$ pH 2 |
|  (65) | 19% | | 50% | - | - | |
|  (39) | 10% | | traces | 52% | 27% | |
| (42) | 2% | 15% | | 2% | 1% | 10% |
| (43) | 1% | 6% | | 2% | 1% | 7% |
|  (38) | 2% | 21% | 16% | 4% | 25% | 40% |
| (40) | 2% | 11% | | 1% | 11% | 15% |

Tableau 14 : (Suite)

| produits | désamination de 15·HCl | | | traitement acide de 19 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | (a) rdts pH 3 dans $H_2O$ | (b) proportion des produits neutres pH 3 dans $H_2O$ | (c) rdts dans $H_2O$ [25] | (d) rdts + $HNO_2$ dans les conditions de (a) | (e) rdts + $HNO_2$ dans $H_2O/Et_2O$ pH 0,5 | (f) rdts + $H^+$/ dans $H_2O/Et_2O$ pH 2 |
| (41) | 6% | 29% | 6-9% | 22% | 11% | 16% |
|  (44) | 2% | | | 1% | <1% | 2% |
|  (45) | 1% | 5% | 7-10% | 1% | 2% | 2% |
|  (46) | 4% | 13% | | 1% | <1% | 3% |
|  (47) | - | - | traces | - | - | - |

Les produits neutres sont les mêmes que ceux formés par traitement acide de la diazo-2-cyclohexanone (19) (voir p.46 ). Ils ont été identifiés par comparaison de leur temps de rétention avec ceux du mélange témoin (tableau 14 (a)).

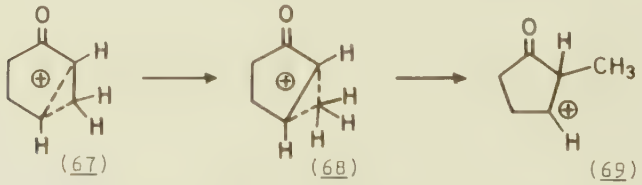
Après évaporation des produits mentionnés ci-dessus, nous avons récupéré de l'octahydro-1,2,3,4,6,7,8,9-phénazine (66) avec un rendement de 28%. Elle a été identifiée par comparaison avec les données de la littérature [90].

Contrairement à ce qu'ont obtenu Edwards et Lesage, nous n'avons pas mis en évidence de diazo-2-cyclohexanone (19).

Nous avons refait la même réaction et n'avons dosé que les produits neutres (tableau 14 (b)).

Comme le seul acide de scission obtenu par désamination est l'acide adipique, on peut éliminer toute voie réactionnelle de scission qui ne mène pas à deux acides. Par comparaison avec les résultats du chapitre 2.3., on peut dire que cet acide provient de la nitrosation de la diazo-2-cyclohexanone, qui est un intermédiaire mis en évidence par Edwards et Lesage [25].

En ce qui concerne la formation de produits neutres par désamination, ces auteurs ont interprété leur formation par l'intermédiaire du ion carbonium non classique 67 qui se transforme en 68 pour donner l'ion carbonium classique secondaire 69 :



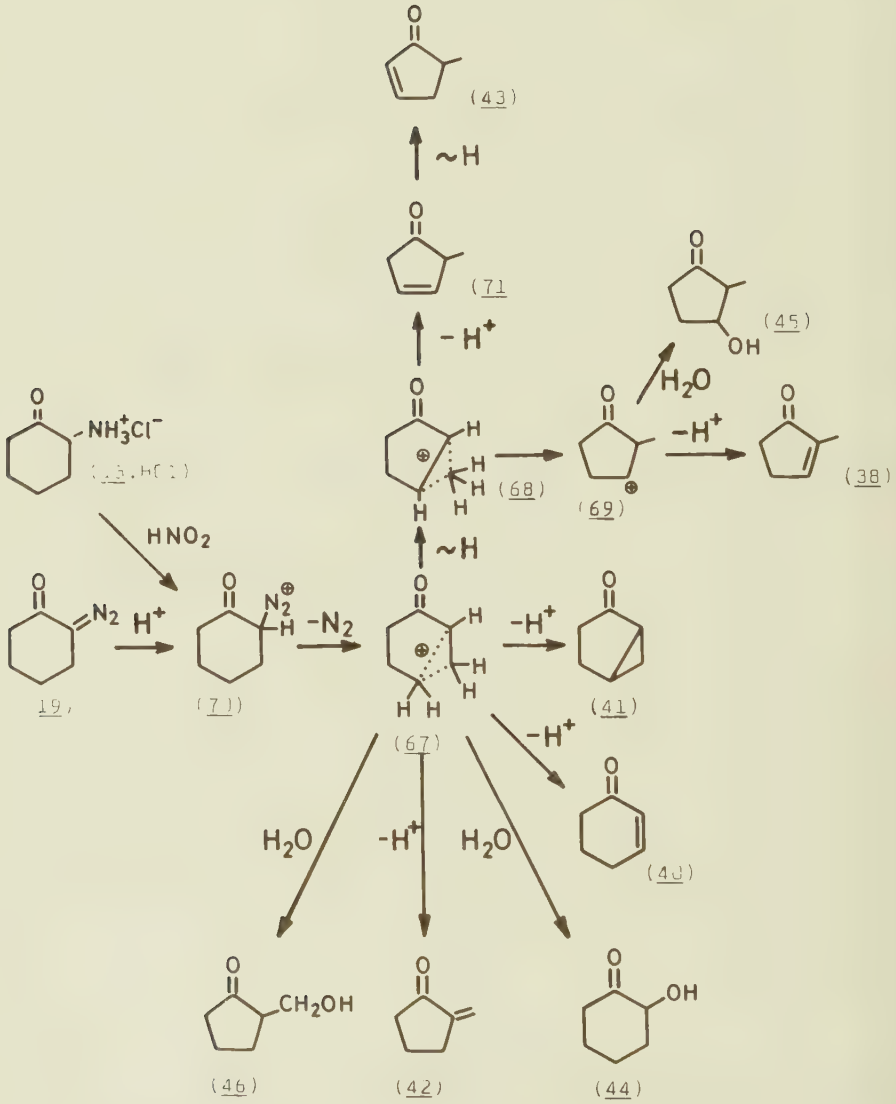
(67) (68) (69)

41 peut être formé par arrachage d'un proton de 67 ou de 68 tandis qu'ils expliquent la formation de 38 et 45 par substitution et élimination, respectivement, à partir de 69. Ils n'admettent pas la possibilité de passage par un ion α-cétocarbonium

à cause de son instabilité. Ils excluent également un mécanisme concerté car, pour expliquer la contraction de cycle, il faudrait passer par un ion carbonium classique primaire très instable.

De nos résultats, on peut tirer que, dans tous les cas, il se forme les mêmes alcools et les mêmes oléfines par désamination de 15 et traitement acide de 19. La proportion des produits de désamination est peu reproductible et change avec de faibles variations de conditions réactionnelles. Il en va de même de celle des produits formés par traitement acide de la diazo-2--cyclohexanone dans différentes conditions ($H^+$ dans $H_2O$-éther; $HNO_2$ dans $H_2O$-éther; $HNO_2$ dans $H_2O$) (voir tableau 14). Comme les produits neutres sont toujours les mêmes, on peut supposer que toutes les réactions se font selon le même schéma. Dans la mesure où les produits obtenus correspondent tous aux structures proposées, on peut proposer le schéma réactionnel ci-dessous (schéma 4), en tenant compte des explications d'Edwards et Lesage. L'ion diazonium (70) peut former l'ion carbonium non classique 67. Si un proton est arraché de la position 2 de 67, il se forme l'oléfine 42. La perte d'un proton en position 3 donne 40 et en position 4 donne 41. Les alcools 44 et 46 sont formés par attaque d'eau respectivement en 2 et en 3, sur 67. Ce dernier peut aussi former l'ion 68 par migration d'un hydrure. 68 peut donner l'ion classique 69 qui n'est pas déstabilisé par le groupe carbonyle. 69 forme 45 et 38 par substitution et élimination. En arrachant un proton de la position 5 de 68, on obtient l'oléfine 71. Celle-ci doit être instable dans le milieu réactionnel car non conjuguée. Elle peut donner 43 ou 38, qui ont été isolées.

Schéma 4


(43)
~H
(71)
-H+
(45)
OH
H2O
NH3+Cl-
(68)
(69)
-H+
(38)
HNO2
~H
N2
H+
-N2
-H+
(41)
(67)
-H+
(40)
H2O
-H+
H2O
CH2OH
OH
(46)
(42)
(44)

2.4.5. Conclusion

On constate que l'on peut classer les produits de désamination des α-aminocétones α-substituées en trois catégories :

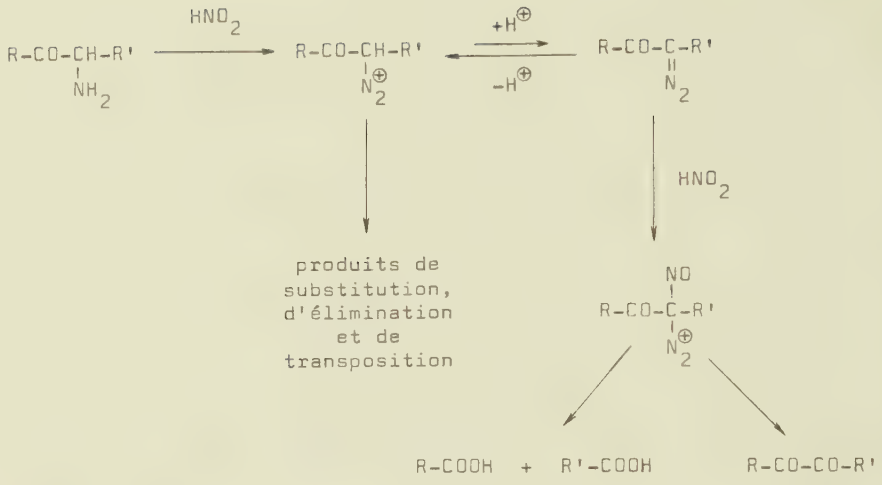
1°) les produits formés par substitution, élimination et transposition qui sont identiques à ceux obtenus par traitement acide des diazocétones secondaires;

2°) les produits de nitrosation de la diazocétone, qui peut être un intermédiaire de la désamination; ce sont deux acides carboxyliques, formés par scission, et une dicétone-1,2;

3°) un acide carboxylique obtenu par transposition, qui ne se forme en général que par désamination (nous en parlerons au chapitre suivant).

Au vu des conclusions tirées avec chaque substrat étudié dans ce chapitre, il est probable que les produits de substitution, d'élimination et de transposition, qui sont communs au traitement acide des diazocétones et à la désamination, se forment par l'intermédiaire du même ion diazonium. Une objection peut être que la proportion de ces produits n'est pas exactement la même dans les deux types de réaction, mais nous avons vu que de petits changements de conditions réactionnelles font beaucoup varier ces proportions. Il est possible que la solvatation de l'ion diazonium soit différente d'un cas à l'autre. Rappelons qu'il est également généralement admis que les désaminations d'alkylamines et les hydrolyses des diazoïques correspondants passent par le même ion diazonium (voir p. 12).

On peut par conséquent admettre le schéma général suivant dans le cas de nos réactions :



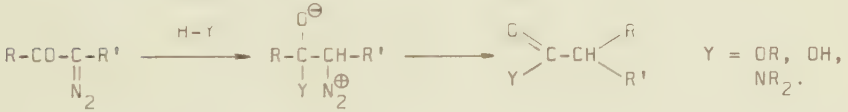

L'amine se nitrose pour former un ion diazonium. Celui-ci peut se décomposer par substitution, élimination ou transposition, selon un processus concerté dans le cas d'amines non cycliques et éventuellement via des ions carbonium non classiques dans le cas de l'amino-2-cyclohexanone. L'amine peut également se déprotoner pour donner une diazocétone qui peut être soit nitrosée, soit reprotonée. En partant de la diazocétone, il se forme les mêmes produits, mais la proportion entre les "produits de protonation" et les "produits de nitrosation" est différente. Ce schéma est sensiblement le même que celui des désaminations d'aminocétones non substituées en $\alpha$. Dans ce dernier cas, l'équilibre de protonation est déplacé en faveur de la diazocétone, ce qui permet de l'isoler.

## 2.5. ETUDE DE LA FORMATION D'ACIDE PAR TRANSPOSITION LORS DE LA DESAMINATION NITREUSE DES α-AMINOCETONES

### 2.5.1. Introduction

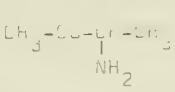
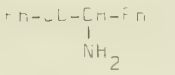
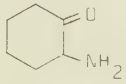
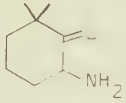
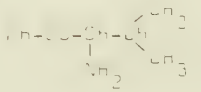
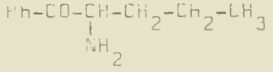
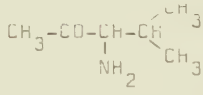
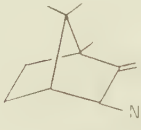
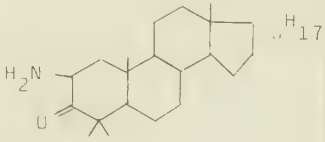
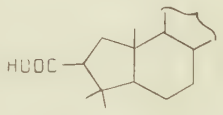
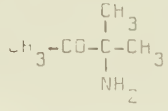
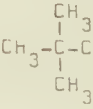
En résumé de ce qui précède, on peut constater que la désamination d'α-aminocétones α-substituées conduit à un acide de transposition, ce qui n'est pas le cas pour les α-aminocétones non substituées. Lors de l'hydrolyse des diazocétones secondaires, un tel acide ne se forme pas ou qu'en faible quantité.

Il est bien connu que les diazocétones forment des acides carboxyliques ou leurs dérivés par transposition de Wolff, qui se fait thermiquement, photochimiquement ou en présence de catalyseur. L'intermédiaire est un carbène qui donne un cétène après transposition. Eistert [91] a proposé un autre mécanisme qui implique l'addition d'alcool, d'amine ou d'eau sur la fonction carbonyle, avant la perte d'azote :




Dans l'eau, en milieu acide, il ne se forme en général pas d'acide transposé. Néanmoins, Jugelt et Berseck [48] ont obtenu 3-15% d'acides transposés lors de l'hydrolyse acide d'aryldiazocétones. Ils proposent un mécanisme faisant intervenir un carbène. Ducret [92] a également obtenu une faible quantité d'acide transposé lors de l'hydrolyse acide de la diazo-2-cyclohexanone, de même que Levisalles [32, 33] par traitement acide de diazo-cholestanones.

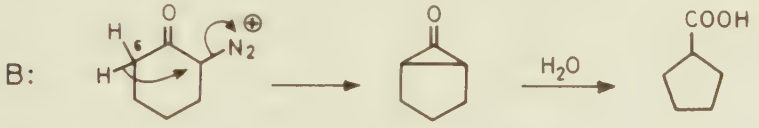
Tableau 15 : Acides carboxyliques formés par transposition lors de la désamination des α-aminocétones

| substrats | acides |
|---|---|
|  | 28-49%; 55% [26]. |
|  | 7%; 5% [35] |
|  | 19%, 50% [25]; 40% [36]; 21% [35]. |
|  | 35% [25] |
|  | 13% |
|  | 38% [35] |
|  | 15% [26] |
|  | faible % [25] |
|  |  presque intégralement [32, 33] |
|  |  15% [36] |

Lors des désaminations nitreuses d'α-aminocétones α-substituées, il se forme toujours une certaine quantité d'acide transposé. Nos résultats (donnés au chapitre 2.4.), ainsi que ceux de la littérature, sont résumés dans le tableau 15.

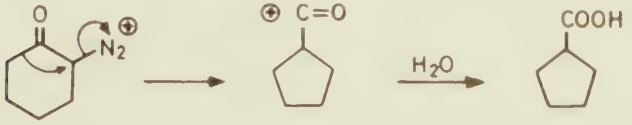
Plusieurs explications de la formation des acides transposés lors des désaminations sont données dans littérature. Edwards et Lesage [25] qui, par désamination de l'amino-2-cyclohexanone, ont obtenu de l'acide cyclopentane-carboxylique avec un rendement de 50%, envisagent trois mécanismes :

1°) Un réarrangement de type Favorskiĭ, à partir de l'ion diazonium :




En partant de l'aminocétone diméthylée en position 6, les auteurs ont obtenu de l'acide transposé avec un rendement de 35%, ce qui exclut le mécanisme proposé ci-dessus.

2°) Une transposition concertée avec la rupture de la liaison C-N de l'ion diazonium. Il se forme alors un ion acylium :



Cette interprétation est mise en doute par les résultats de Ducret [92] qui a obtenu cet acide à partir de la diazocétone correspondante avec un très faible rendement et par ceux de Ballenegger [26] qui a obtenu de l'acide transposé par désamination d'aminocétones non cycliques et non par hydrolyse des diazocétones correspondantes (voir p. 19). Dans la mesure où l'ion diazonium intermédiaire est le même dans les deux types de réaction, on n'explique pas, par ce mécanisme, pourquoi il y a transposition dans un cas et pas dans l'autre.

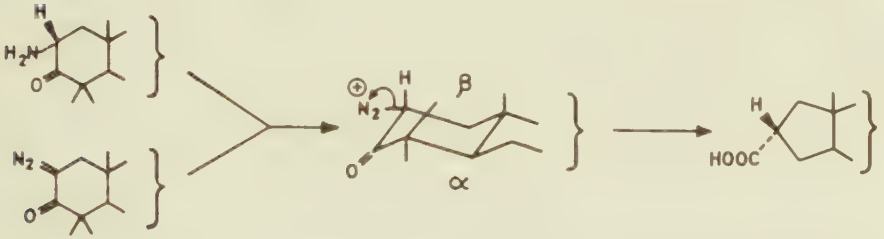
3°) La transposition a lieu à partir de l'ion diazonium dont la fonction carbonyle est hydratée. La situation est énergétiquement plus favorable que dans le cas précédent :

Edwards et Lesage pensent que la forme hydratée doit exister au niveau du sel d'amine et de l'ion diazonium à cause de la charge positive. L'introduction de deux groupes méthyle en position 6 diminue le rendement en acide transposé. Ceci est expliqué par le fait que les méthyles diminuent l'hydratation par des effets stériques et électroniques. En outre, Ballenegger explique qu'il ne se forme pas d'acide transposé, lors de l'hydrolyse des diazocétones qu'il a étudiée, par le fait que le groupe carbonyle des diazocétones n'est pas hydraté [80].

Tout mécanisme faisant intervenir un carbène est exclu car on obtient 10% d'acide transposé par désamination de l'amino-3-méthyl-3-butanone-2 [36] où un cétocarbène ne peut pas se former.

Nous avons vu plus haut que la formation d'acide transposé ne provient pas de la nitrosation de la diazocétone, qui est un intermédiaire de la désamination.

Récemment, Avaro et Levisalles [32, 33] ont trouvé que les produits principaux des désaminations, en milieu anhydre, de l'amino-2α(5α)-cholestanone-3 et de la diméthyl-4,4-amino-2α(5α)-cholestanone-3 sont les acides transposés. Le traitement acide des diazocétones correspondantes, dans les mêmes conditions, ne forme ces acides qu'avec un très faible rendement. L'explication de la transposition par hydratation du carbonyle n'est donc pas valable en milieu anhydre. Les auteurs en donnent une autre :




La nitrosation de l'aminocétone, dont le groupe amino est équatorial, donne un ion diazonium stéréoélectroniquement favorable à la transposition car le groupe migrant est anti par rapport à l'azote. Pour obtenir ce ion à partir de la diazocétone, elle doit être protonée par la face β, qui est la plus encombrée. La protonation se fera alors préférentiellement par la face α pour donner un ion de conformation, peu favorable à la migration.

Ballenegger [26] a envisagé une explication du même type pour les composés non cycliques. Le groupe migrant serait en position anti par rapport à l'azote dans les aminocétones et en position syn dans les diazocétones. Si les ions diazonium gardaient la conformation de leur précurseur, seul celui formé à partir de l'amine aurait une conformation favorable à la migration. Comme les aminocétones [93] et les diazocétones [94] ont la même conformation anti, cette explication a été rejetée.

2.5.2. Etude de l'hydratation du groupe carbonyle des α-aminocétones

Nous pensons aussi que l'explication la plus vraisemblable fait appel à l'hydratation de la fonction carbonyle. Pour la vérifier, nous avons comparé l'hydratation d'α-aminocétones substituées et non substituées pour voir si le fait qu'il y a transposition par désamination des premières et pas des secondes provient d'une différence d'hydratation du groupe carbonyle.

Comme les aminocétones primaires se dimérisent facilement en solution, même à pH acide, ce qui gêne les mesures, nous avons choisi comme substrats des aminocétones tertiaires, la N,N-diméthylaminoacétone (72) et la N,N-diméthylamino-3-butanone-2 (14) dont le comportement face à l'hydratation pourrait être proche de celui des aminocétones primaires.

La méthode utilisée est la spectrophotométrie UV, par laquelle nous avons étudié l'hydratation de la forme libre de chaque amine à pH $\cong$ 9 et sa forme protonée à pH = 3.

Nous avons mesuré, en présence et en absence d'eau, l'intensité de la transition $n \longrightarrow \pi^*$ du groupe carbonyle, qui disparaît lorsque la molécule est hydratée. Nous n'avons pas pu faire de cinétique car, dans tous les cas, les réactions étaient trop rapides.

Nous avons mesuré l'extinction de chaque substrat dans l'acétonitrile de façon à la connaître lorsqu'il n'y a pas hydratation. Nous l'avons ensuite mesurée dans un mélange d'eau-acétonitrile (10 : 1 v/v) pour des raisons pratiques. L'hydratation change très peu lorsqu'il y a une faible quantité d'un solvant autre que l'eau. Un essai comparatif dans l'eau pure a donné les mêmes résultats que dans ce mélange.

L'équilibre est le suivant :

$$R\text{-}CO\text{-}R' + H_2O \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} R\text{-}\overset{OH}{\underset{OH}{C}}\text{-}R'$$

La constante d'équilibre se calcule par la loi d'action de masse :

$$K_2 = \frac{c_o - c}{n_{H_2O} \cdot c}$$

$K_2$ = constante d'équilibre

$c_o$ = concentration initiale en aminocétone

$c$ = concentration de la forme non hydratée à l'équilibre

$n_{H_2O}$ = fraction molaire de l'eau dans le mélange acétonitrile/eau = 0,966.

L'extinction étant proportionnelle à la concentration de cétone non hydratée, on peut exprimer l'équation précédente de la façon suivante :

$$K_2 = \frac{E_o - E}{n_{H_2O} \cdot E} = \frac{1 - \frac{E}{E_o}}{n_{H_2O} \cdot \frac{E}{E_o}}$$

$E_o$ = densité optique dans l'acétonitrile

$E$ = densité optique dans le mélange eau/acétonitrile

Ceci n'est juste que si la valeur du coefficient d'extinction moléculaire ( $\varepsilon$ ) est la même dans l'eau et dans l'acétonitrile, ce qui est admis en première approximation [95]. A partir de $K_2$, il est possible de calculer le % d'hydrate :

$$[\text{hydrate}]\ (\%) = \frac{100}{\frac{1}{K_2\ n_{H_2O}} + 1}$$

Dans le cas des amines sous forme libre (pH alcalin), nous avons mesuré l'extinction de 72* à $\lambda$ = 310 nm ($E_o$ = 0,32) dans l'acétonitrile et à $\lambda$ = 303 nm (E = 0,21) dans un mélange eau/acétonitrile. L'extinction de 14 a été mesurée à $\lambda$ = 300 nm ($E_o$ = 0,63) dans l'acétonitrile et à $\lambda$ = 294 nm (E = 0,54)dans le mélange. Les spectres sont donnés dans les figures 1 et 2 et les résultats dans le tableau 13.

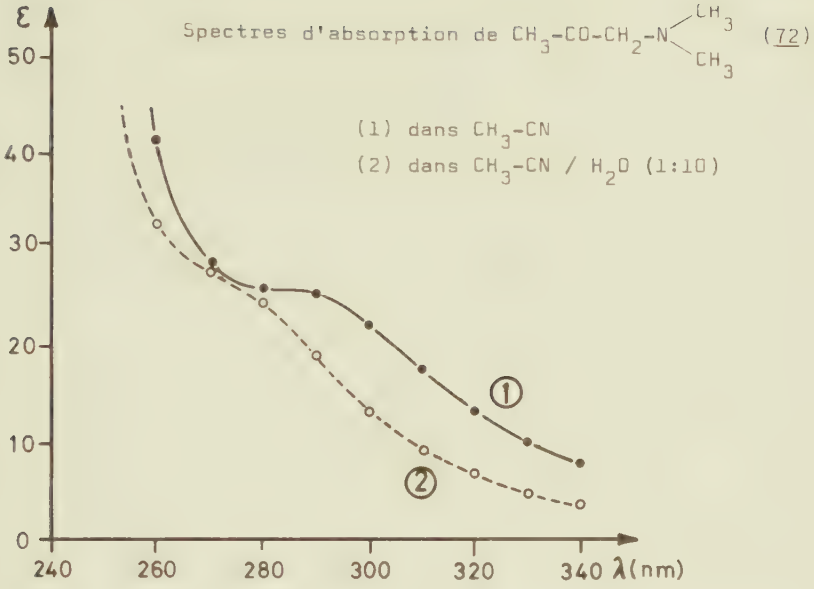
Tableau 13 : Constante d'équilibre ($K_2$) d'hydratation et % d'hydrate de 72 et 14

| produits | $K_2$ | % d'hydrate |
|---|---|---|
| $CH_3-CO-CH_2-N(Me)_2$ (72) | 0,542 | 34 |
| $CH_3-CO-\underset{\underset{N(Me)_2}{|}}{CH}-CH_3$ (14) | 0,151 | 13 |

Nous avons préparé le fluoroborate de chaque amine. Nous avons choisi ce sel car l'acide fluoroborique est inerte face à l'acétonitrile. En solution aqueuse, nous avons fait les mesures dans un mélange tampon ($kH_2PO_4$ - $H_3PO_4$) à pH 3,0. A la précision des mesures, on n'observe aucune variation d'$\varepsilon$ en passant d'une solution dans l'acétonitrile à une solution dans le mélange d'eau et d'acétonitrile. Les deux courbes sont identiques. Même après 48 heures à 20°C dans le mélange aqueux, aucun changement n'a été observé.

* Comme il n'y a pas de maximum mais un épaulement dans chaque solvant (fig. 1), nous avons fait les mesures à un endroit où le recouvrement de la transition $n \longrightarrow \pi^*$ et de la transition $\pi \longrightarrow \pi^*$ est présumé faible et nous avons estimé le décalage de $\lambda$ max dans les deux formes par comparaison avec les spectres de 14.

Figure 1


ε
Spectres d'absorption de CH3-CO-CH2-N(CH3)2 (72)
(1) dans CH3-CN
(2) dans CH3-CN / H2O (1:10)
50
40
30
20
10
0
240
260
280
300
320
340 λ(nm)
①
②

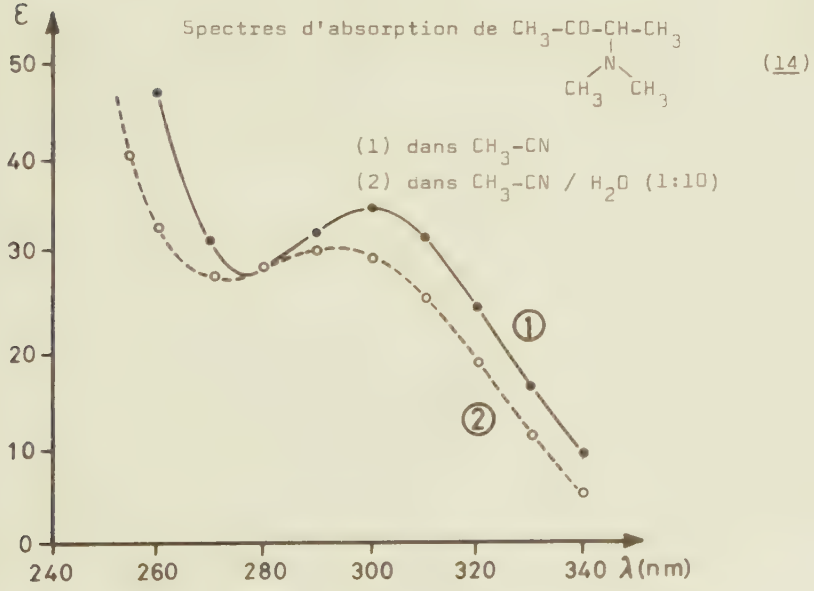
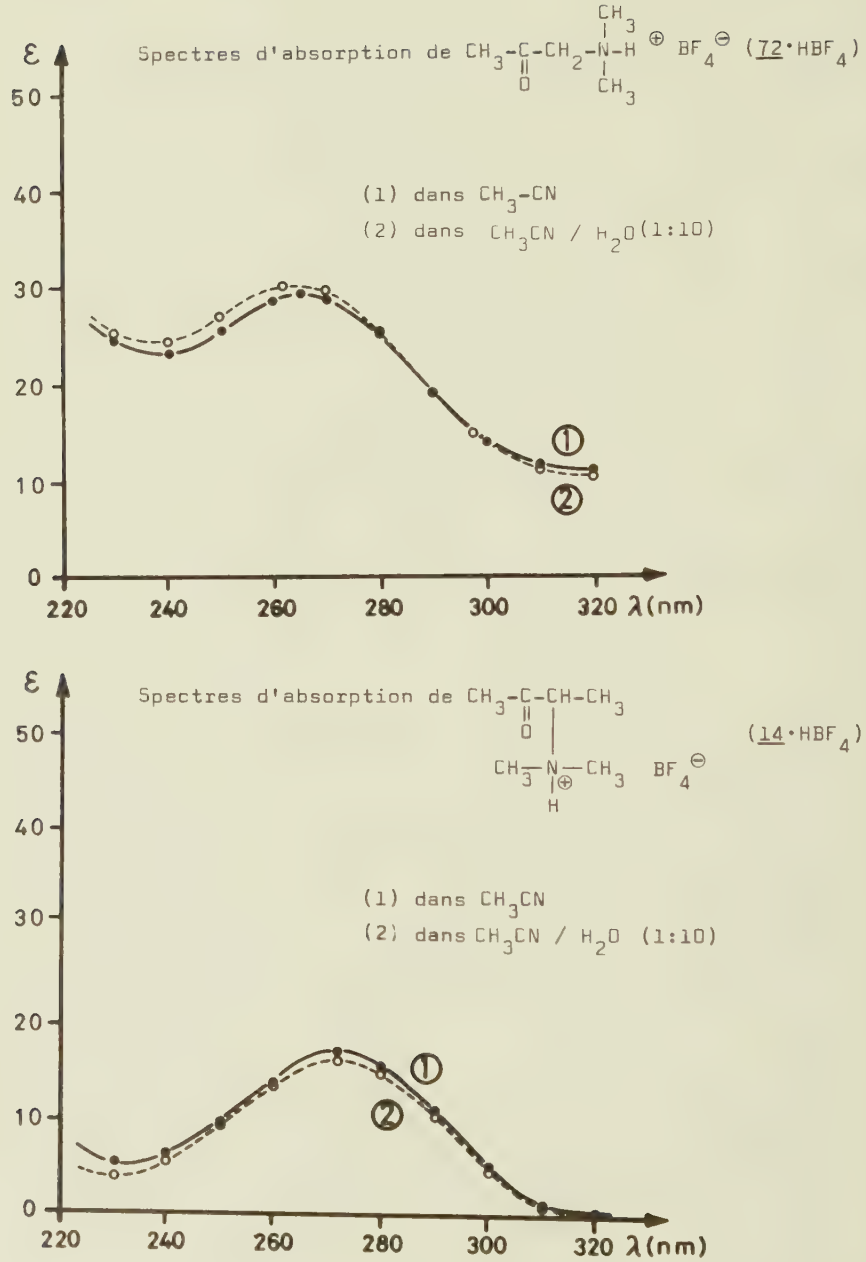

ε
Spectres d'absorption de CH3-CO-CH(N(CH3)2)-CH3 (14)
(1) dans CH3-CN
(2) dans CH3-CN / H2O (1:10)
50
40
30
20
10
0
240
260
280
300
320
340 λ(nm)
①
②

Figure 2

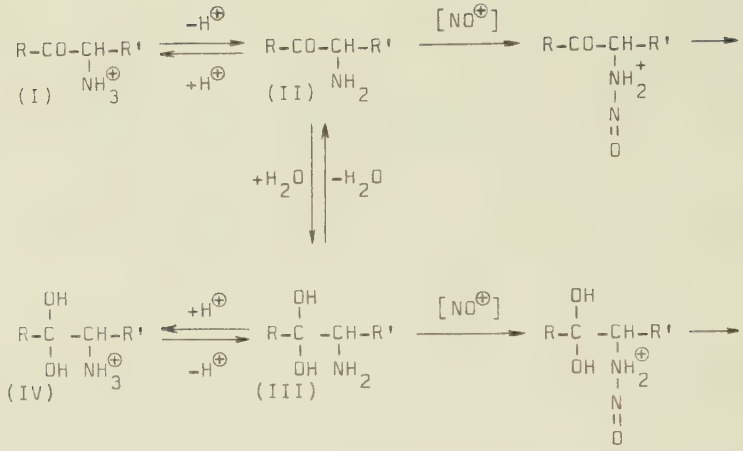

Spectres d'absorption de CH3-C(=O)-CH2-N(CH3)2-H ⊕ BF4 ⊖ (72·HBF4)
ε
50
40
30
20
10
0
(1) dans CH3-CN
(2) dans CH3CN / H2O (1:10)
220
240
260
280
300
320 λ(nm)
Spectres d'absorption de CH3-C(=O)-CH(CH3)-CH2-N(CH3)2-H ⊕ BF4 ⊖ (14·HBF4)
(1) dans CH3CN
(2) dans CH3CN / H2O (1:10)

Par RMN, il est possible de voir le % d'hydratation du carbonyle car le déplacement chimique des hydrogènes fixés sur un carbone en α du groupe carbonyle change selon que ce groupe est hydraté ou non [96]. Les spectres de 14·$HBF_4$ et de 72·$HBF_4$ dans $D_2O$ ne montrent pas de forme hydratée (voir partie expérimentale). Le spectre RMN des amines libres dans $D_2O$ semble montrer une certaine quantité de forme hydratée, mais il y a superposition des pics, ce qui empêche toute mesure quantitative.

On constate donc que, dans l'amine libre, l'introduction d'un substituant méthyle, en α du groupe carbonyle, diminue l'hydratation. C'est ce qui est attendu théoriquement [95]. Par contre, l'introduction d'une charge positive sur l'azote, qui rend le groupe amino attracteur d'électrons, devrait augmenter la quantité de forme hydratée par déstabilisation de la fonction carbonyle. Il est connu que l'hydratation d'un carbonyle est catalysée soit par un acide, soit par une base. Cependant, Lienhard [79] n'a observé qu'une catalyse basique en étudiant la vitesse d'hydratation de l'ion acétyl-2-diméthyl-3,4-thiazolium en fonction du pH. Comme pour un sel d'α-aminocétone, il y a une charge positive sur l'azote en α du carbonyle. L'auteur explique ce phénomène par le fait que la charge diminue la basicité de l'oxygène du carbonyle qui doit être protoné dans l'état de transition conduisant à la forme hydratée. Cette explication peut aussi être valable dans notre cas.

### 2.5.3. Conclusion

Nos résultats sont contraires aux prévisions d'Edwards et Lesage [25], qui pensent que la fonction carbonyle du sel de l'amine est fortement hydratée dans le milieu réactionnel. Voyons si, malgré la faible hydratation uniquement au niveau de l'amine non protonée, il est tout de même possible d'envisager la transposition par ce mécanisme. On peut écrire les équilibres suivants :



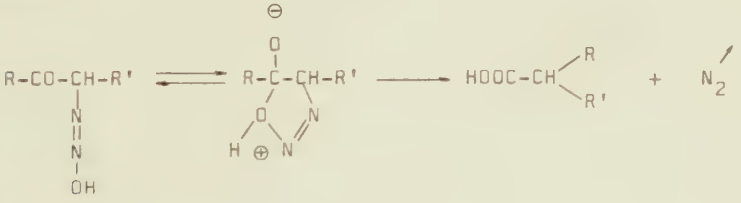
Si la vitesse d'hydratation de II est plus petite que sa vitesse de nitrosation, il est peu probable qu'il se forme, à partir de I, un ion diazonium hydraté en quantité suffisante pour avoir des rendements jusqu'à 50% d'acide transposé. Si la vitesse d'hydratation de II est plus grande que sa vitesse de nitrosation, l'équilibre II ⇌ III peut être atteint avant nitrosation de II. Dans le cas de l'amino-3-butanone-2, qui pourrait être proche de celui de 14, il y aurait environ 13% de III et 87% de II. Si la vitesse de nitrosation de III est supérieure à celle de II et s'il n'y a pas déshydratation des intermédiaires, il devient possible d'obtenir un ion diazonium dont la fonction carbonyle est hydratée en quantité suffisamment grande pour qu'il soit possible de former environ 50% d'acide transposé.

Si l'hydratation du groupe carbonyle peut expliquer la transposition des aminocétones α-substituées, elle n'explique pas l'absence de transposition à partir d'aminocétones non substituées en α, dans lesquelles l'hydratation de la fonction carbonyle (34%) est plus grande que celle des aminocétones substituées (13%). Néanmoins, il est possible que la charge positive, totale ou partielle, qui doit se développer sur le carbone en α du groupe diazonium pour entraîner la migration, ne soit pas suffisamment stabilisée, dans le cas des aminocétones non substituées, pour qu'il

y ait transposition.

L'hydratation de la fonction carbonyle est donc une explication possible de la transposition, mais pas du tout certaine. Si tel n'est pas le cas, il faut trouver un intermédiaire de désamination autre que l'ion diazonium également formé par hydrolyse des diazocétones, qui ne soit pas aussi un intermédiaire de cette dernière réaction. L'acide diazoïque est un intermédiaire probable des désaminations [4]. Lors des hydrolyses acides des diazocétones, il ne se forme pas ou en faible quantité par addition d'eau sur le groupe diazo. On peut penser que la transposition se fait par cet intermédiaire. Il est difficile de concevoir pourquoi il y aurait migration directement à partir de cet intermédiaire plutôt qu'à partir de l'ion diazonium. Par contre, on peut supposer une réaction cyclique où l'oxygène fixé sur l'azote attaque le carbone du carbonyle. Il pourrait se former une oxadiazole-1,2,3 intermédiaire qui se décomposerait par scission de la liaison carbone-azote, développant une charge positive partielle ou complète qui entraînerait la migration (schéma 5). Si R' = H, cette charge positive ne serait pas suffisamment stabilisée pour pouvoir se former.

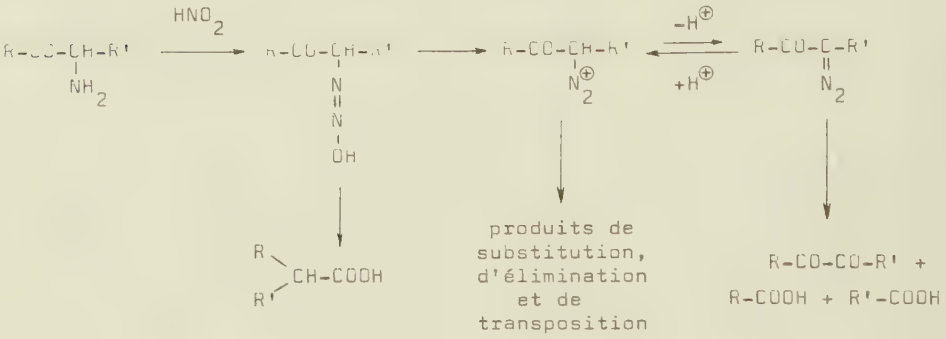
Schéma 5



Bailey et Burr [97] supposent également un intermédiaire cyclique de ce type lors de la décomposition de nitrites de diaryléthylamines dans le butanol. En effet, ils ont trouvé des alcools formés par transposition alors que, dans le milieu, il n'y a pas

de donneur de OH autre que l'acide diazoïque.

En résumé, si la transposition ne se fait pas par l'intermédiaire d'un ion diazonium dont la fonction carbonyle est hydratée, il est possible que l'acide de transposition se forme à partir de l'acide diazoïque. Etant donné ce que nous avons vu au chapitre précédent, la réaction générale de désamination des α-aminocétones α-substituées serait alors la suivante :




Il serait possible que les acides, obtenus en faible quantité par transposition des diazocétones en milieu acide, se forment de cette manière, à condition qu'il y ait équilibre entre l'acide diazoïque et l'ion diazonium.

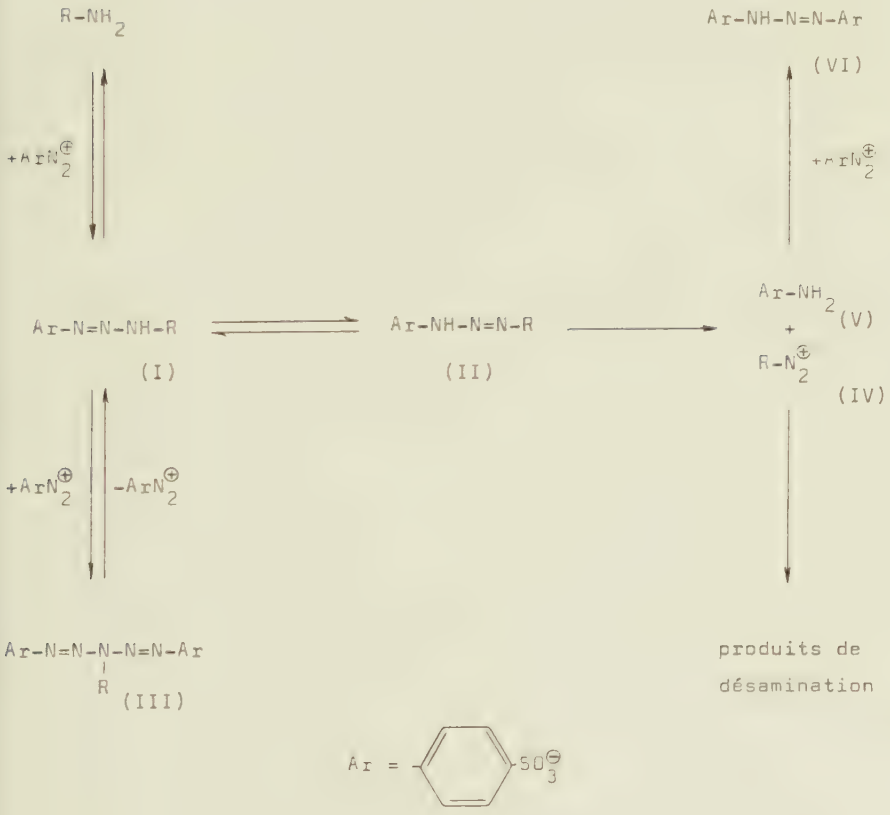
## 2.6. DESAMINATIONS D'α-AMINOCETONES PAR DECOMPOSITION DE TRIAZENES

Afin de connaître l'influence du pH sur la décomposition d'ions α-cétodiazonium, nous avons désaminé des α-aminocétones par l'intermédiaire de triazènes en milieu faiblement acide ou alcalin.

Moll et Vuille [8] ont montré que dans l'eau, à pH 8 environ, une amine aliphatique primaire peut se coupler avec deux restes aryldiazonium pour former un diaryl-1,5-alkyl-3-pentazadiène-1,4

(III) (voir schéma 6). Celui-ci peut se décomposer en triazène (I) dont la forme tautomère (II) se scinde en un cation alkyl--diazonium (IV), qui se transformera en une amine aromatique (V). Celle-ci peut réagir à son tour avec un reste aryldiazonium pour former un triazène symétrique stable (VI).

Schéma 6



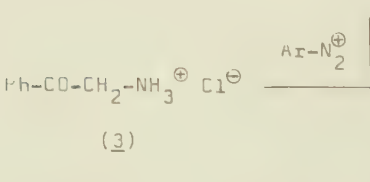
Les auteurs ont utilisé le p-diazo-sulfanilate, qui est soluble dans l'eau et insoluble dans des solvants organiques, de façon à n'extraire que les produits de désamination. Lors de la désamination de la benzylamine, par exemple, ils ont extrait des produits (l'alcool benzylique et la benzaldéhyde dans la proportion de 98 à 2) avec un rendement de 53% par rapport à l'amine.

Aucun triazène formé à partir d'α-aminocétones n'a été décomposé. Dans le cas d'α-aminoesters, par contre, Baumgarten [98] a obtenu du diazoacétate d'éthyle avec un rendement de 66% par décomposition, en milieu acide, du N-(p-nitrophénylazo)-glycinate d'éthyle, synthétisé à partir de glycinate d'éthyle et de p-nitrophényldiazonium.

Nous avons été limités dans le choix des substrats car aux pH de travail, la plupart des amines se décomposent. Nous avons choisi l' ω-aminoacétophénone (3) et la désylamine (16) dont nous avons vu la stabilité relative sous forme libre.

Nous avons désaminé 3 par la méthode de Moll et Vuille, à pH 8-9 et à pH 6 en partant du chlorhydrate de l'amine. A pH 8-9, nous avons isolé, par extraction à l'éther, 10 produits avec un rendement global de 75% du poids*. Nous avons séparé les deux produits principaux qui sont la diazoacétophénone (4) et l'acide benzoïque (34). (Les rendements sont donnés dans le schéma 7). A pH 6, nous avons isolé 5 produits dont le rendement global était de 35% *. Les deux produits principaux formés sont les mêmes que précédemment (schéma 7).

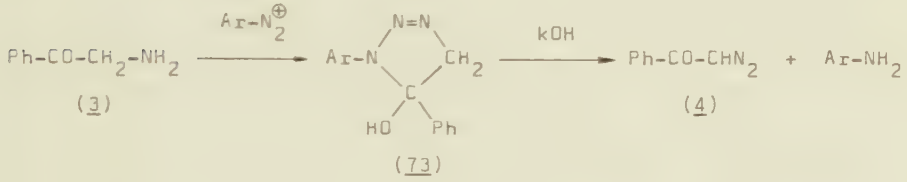
Schéma 7




| | pH 8-9 | pH 6 |
|---|---|---|
| Ph-CO-CH=$N_2$ (4) | 40% | 15% |
| Ph-COOH (34) | 26% | 14% |

* Nous n'avons pas analysé les produits qui n'ont pas été extraits à l'éther.

La formation de diazoacétophénone peut s'expliquer de deux manières : soit l'ion diazonium se déprotone pour donner une diazocétone, soit celle-ci se forme sans passer par un ion diazonium. La déprotonation de l'ion diazonium est favorisée par un pH alcalin mais la substitution nucléophile, qui pourrait être une réaction compétitive, le serait également. Florey et McGarrity [99] ont fait ultérieurement réagir 3 avec l'ion p-nitrophényldiazonium. Ils ont isolé un intermédiaire cyclique (73) qui a donné de la diazoacétophénone avec un rendement de 95% après traitement par de l'hydroxyde de potassium dans l'éthanol :



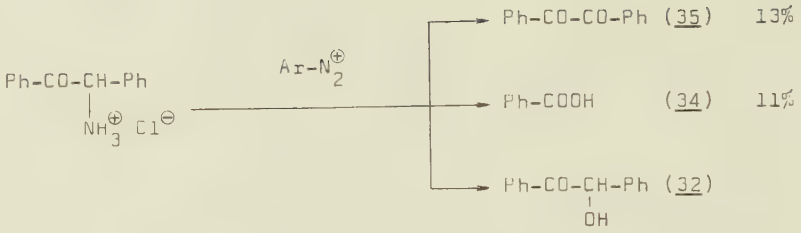

(3) (73) (4)

Il est donc probable que, dans nos conditions réactionnelles, la diazocétone se forme par cet intermédiaire.

Comme on n'obtient pas d' ω-hydroxyacétophénone (il n'y a pas de tache de même Rf en chromatographie sur couche mince), il semble qu'aucun produit ne se forme par l'intermédiaire d'un ion diazonium.

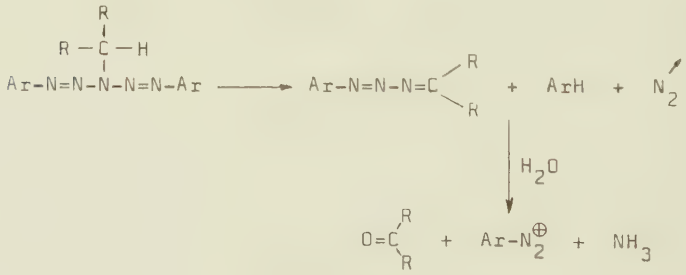
La désamination de 16 a été faite dans les mêmes conditions que celle de 3 à pH 8-9. Le rendement global des produits extraits à l'éther était de 31%. Nous avons repéré 8 produits dont les deux principaux ont été isolés et analysés. Ce sont l'acide benzoïque (39) et le benzile (35) (les rendements sont donnés dans le schéma 8). Une faible quantité de benzoïne a été repérée par comparaison de son Rf avec celui d'un échantillon témoin en chromatographie sur couche mince.

Schéma 8




Il ne se forme pas d'acide diphénylacétique comme lors de la désamination nitreuse de 16 (il n'y a pas de tache de même Rf en chromatographie sur couche mince). Ce résultat est cohérent avec l'hypothèse que ce produit se forme à partir d'un acide diazoïque qui n'est pas un intermédiaire de la désamination par décomposition d'un triazène.

De même que nous, Moll et Vuille [8] ont obtenu des composés carbonylés par ce mode de désamination. Ils en expliquent la formation par la décomposition du pentazadiène intermédiaire en un triazadiène dont la scission par hydrolyse donnerait une cétone :




On peut admettre que, dans notre cas, le benzile est obtenu également de cette façon. Le proton qui est arraché lors de la décomposition du pentazadiène est d'autant plus labile qu'il se trouve en α d'un groupe phényle et d'un groupe carbonyle.

# PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres d'absorption infrarouge (IR) ont été mesurés avec des spectrophotomètres Beckmann IR 20 A et microspec.

Les spectres d'absorption ultraviolette (UV) ont été mesurés à l'aide de spectrophotomètres Zeiss RPQ 20 A/C et Beckmann DBG.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été enregistrés sur un appareil Varian A-60 A (60 MHz). Le standard utilisé est le tétraméthylsilane (TMS) ($\delta$ = 0,00).

Les spectres de masse (SM) ont été mesurés avec un appareil Bell et Howell CEC 21-490 à une tension de 70 eV.

Les chromatographies en phase gazeuse (CPG) ont été faites avec des appareils Carlo Erba Fractovap Gl et Varian Aerograph. La surface des pics a été déterminée par pesée. Lorsque nous avons disposé de quantités suffisantes de produits, nous avons préparé des mélanges de comparaison pour étalonner l'appareil. Nous avons calculé le coefficient de corrélation entre la valeur de l'intégration de chaque pic et la quantité réelle de produits en mmoles. Lorsque les dosages ont été faits avec un standard interne, nous avons attribué arbitrairement une valeur de 1,00 au coefficient de ce produit.

Les microanalyses ont été effectuées par M. E.Thommen de l'institut de chimie organique de l'Université de Bâle.

Les points de fusion ont été mesurés avec un microscope. Ils sont corrigés.

Abréviations utilisées :

PE = point d'ébullition; PF = point de fusion; P = pression; T = température; Rdt = rendement; J = constante de couplage (RMN); M = pic moléculaire (SM); s = singulet; d = doublet; t = triplet; q = quadruplet; m = multiplet; f = fort; mo = moyen; fa = faible; ép = épaulement.

## 1.1. SYNTHESES DES α-AMINOCETONES

Acétonylphtalimide [56]

On chauffe à reflux pendant 4 heures, 100 g (0,54 mole) de phtalimidate de potassium, 100 ml (1,24 mole) de chloroacétone et 100 ml de xylène anhydre. On évapore le xylène et la chloroacétone excédentaires. On recristallise le résidu dans 6 l d'eau bouillante.

Rdt = 81,5 g (94%). PF = 114-115°C.

Chlorhydrate d'aminoacétone (13·HCl) [56]

On chauffe à reflux 20,0 g (0,10 mole) d'acétonylphtalimide avec 140 ml d'HCl 20% pendant 4 heures. On filtre, évapore l'eau et l'HCl du filtrat. On sèche le résidu sur $P_2O_5$. On le recristallise dans un mélange d'éthanol et d'éther anhydres.

Rdt = 7,5 g (68%). PF = 75-76°C (litt. [56] : 75°C).

(L'amine est très hygroscopique et doit être conservée dans une atmosphère sèche).

RMN ($A_1$-$CF_3COOH$) : δ = 2,0 (3H,s); 3,92 (2H,q,J = 6Hz); 6,90 (3H,s large).

IR ($A_1$-KBr) : ν = 1730 $cm^{-1}$ (f) (C=O); 3620 (fa), 3000 (f), 1570 $cm^{-1}$ (fa) (N-H).

Chlorhydrate d' ω-aminoacétophénone (3·HCl) [57]

On laisse reposer pendant 4 jours une solution de 44,0 g (0,47 mole) d'urotropine et 50,0 g (0,33 mole) d' ω-chloroacétophénone dans 400 ml de chloroforme. On filtre le précipité que l'on lave avec deux fois 10 ml de chloroforme. On le dissout dans 500 ml

d'éthanol et 66 ml d'HCl conc. On laisse reposer 4 jours à température ambiante puis on filtre le précipité formé. On évapore le filtrat à sec sous vide, puis on ajoute 250 ml d'acétone. On filtre le précipité que l'on recristallise dans l'éthanol.

Rdt = 17,0 g (34%). PF = 187-190°C (déc.) (litt. [57] : 186-187°C).

RMN ($B_1$-$D_2O$) : δ = 4,75 (2H,s); 5,45 (1H,s); 8,0 (5H,s).

IR ($B_1$-KBr) : ν = 3370 (f), 2940 (f), 1580 $cm^{-1}$ (fa) (N-H); 1680 $cm^{-1}$ (f) (C=O).

Chlorhydrate d'amino-3-butanone-2 (5·HCl) [59]

On refroidit à 0°C 38,0 g de $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ et 50 ml d'HCl conc. et on ajoute par petites portions, en agitant, 6,0 g (60 mmole) de diacétyle-monoxime (synthétisée selon [4]) pendant 1/2 heure. On laisse pendant une heure à température ambiante puis on ajoute deux pointes de spatule d'étain en poudre. On chauffe à 80°C pendant 5 min. On dilue à 600 ml avec de l'eau. On sature la solution par un courant d'$H_2S$ pendant 4 heures. On élimine le précipité par filtration sur cellite. On évapore à sec sous vide. Il reste une pâte qui est séchée pendant 3 jours sur $P_2O_5$.

Rdt = 5,5 g (75%). PF = 105-106°C (litt. [59] : 104°C).

(Le produit est très hygroscopique.)

RMN ($C_1$-$D_2O$) : δ = 1,23 (3H,d,J = 7Hz); 2,0 (3H,s); 3,95 (1H,q,J = 7Hz); 4,55 (s).

IR ($C_1$-KBr) : ν = 3420 (f), 2950 (f), 1570 $cm^{-1}$ (fa) (N-H); 1720 $cm^{-1}$ (f) (C=O).

Chlorhydrate de désylamine (16·HCl) [60]

On dissout 10,0 g (44 mmole) de benzile-monoxime (préparé selon [100] dans 75 ml d'éthanol. On ajoute 50,0 g de $SnCl_2$ et 100 ml

de HCl conc. et on agite pendant 4 heures. On évapore le solvant jusqu'à la moitié du volume puis on filtre. On met le précipité dans 100 ml d'eau. On ajoute du NaOH jusqu'à pH 12 environ. On extrait l'amine avec 3 fois 100 ml d'éther. On sèche les phases éthérées réunies sur $MgSO_4$. On fait passer un courant d'HCl gazeux dans la solution pendant 20 minutes. On filtre le précipité. On recristallise le produit dans l'éthanol.

Rdt = 6,0 g (53%). PF = 232-233°C (litt. [60] : 233-234°C).

RMN ($D_1$-$CF_3COOH$) $\delta$ = 6,10 (1H,q,J = 5Hz); 7,15 (3H,s large); 7,20 (5H,s); 7,23 (3H,m); 7,72 (2H,m).

IR ($D_1$-KBr) : $\nu$ = 2900 (f), 1560 $cm^{-1}$ (ép) (N-H); 1680 $cm^{-1}$ (f) (C=O).

Chlorhydrate d'amino-2-cyclohexanone (15·HCl) [25]

Le produit est préparé selon le même mode opératoire que le chlorhydrate d'amino-3-butanone-2 à partir de la cyclohexanedione-1,2-monoxime (préparée selon [101]). On recristallise l'amine deux fois dans un mélange d'éthanol et d'acétate d'éthyle.

Rdt = 36%. PF = 155-156°C (litt. [25] : 154-155°C).

RMN ($E_2$-$CF_3COOH$) : $\delta$ = 1,73 (6H,m); 2,43 (2H,m); 4,13 (1H,m); 7,05 (3H,m).

IR ($E_2$-KBr) : $\nu$ = 3400 (fa), 2930 (f), 1575 $cm^{-1}$ (fa) (N-H); 2600 $cm^{-1}$ (fa) (cycle); 1715 $cm^{-1}$ (f) (C=O).

Chlorhydrate d'amino-2-méthyl-3-butyrophénone (17·HCl) [61]

On chauffe à reflux 400 ml de $CS_2$ anhydre, 160 ml de benzène et 32,0 g (0,24 mole) de $AlCl_3$. On ajoute, par petites portions, pendant 90 minutes 20,6 g (0,12 mole) de chlorhydrate de chloru-

re de valyle (préparé selon [61]). On agite pendant 5 heures à reflux. On refroidit à 0°C et on agite pendant 1 heure avec un mélange de 600 g de glace pilée et 45 ml d'HCl conc. On sépare la phase aqueuse, on la lave avec 50 ml de $CS_2$ puis on évapore l'eau sous vide. On broie le résidu dans 160 ml d'HCl conc. On filtre et évapore le solvant. On recristallise le produit deux fois dans l'éthanol.

Rdt = 12,1 g (47%). PF = 207-208°C (litt. [61] : 208-209°C).

RMN ($F_1$-$CF_3COOH$) : δ = 0,97 (3H,d,J = 7Hz); 1,22 (3H,d,J = 7Hz); 2,53 (1H,m); 5,33 (1H,m); 7,40 (3H,s large); 7,63 (3H,m); 8,00 (2H,m).

IR ($F_1$-KBr) : ν = 3000 $cm^{-1}$ (f) (N-H); 1680 $cm^{-1}$ (f) (C=O).

N,N-diméthylamino-3-butanone-2 (14) d'après [58]

On fait couler goutte à goutte une solution de 3,02 g (20 mmole) de bromo-3-butanone-2 préparée selon [102]) dans 5 ml d'éthanol, dans 5,4 g (40 mmole) d'une solution à 33% de diméthylamine dans l'éthanol, en agitant à 0°C. On agite pendant 2 heures supplémentaires à température ambiante. On ajoute 40 ml d'HCl 2N et 50 ml d'éther. On sépare la phase éthérée après agitation et on ajoute $Na_2CO_3$ solide jusqu'à pH 10. On extrait 4 fois l'amine avec 50 ml d'éther. On sèche les phases éthérées sur KOH puis on évapore le solvant par distillation à pression ambiante à travers une colonne de Widmer. On distille l'amine sous vide.

Rdt = 1,44 g (63%). PE = 64°C/20 Torr (litt. [103] : 48°C/15 Torr).

RMN ($H_1$-$CCl_4$) : δ = 1,05 (3H,d,J = 7Hz); 2,13 (3H,s); 2,23 (6H,s); 3,03 (1H,q,J = 7Hz).

IR ($H_1$-film) : ν = 2860, 2820, 2780 $cm^{-1}$ (f) ($N(CH_3)_2$); 1715 $cm^{-1}$ (f) (C=O).

Fluoroborate de N,N-diméthylamino-3-butanone-2 (14·$HBF_4$)

On ajoute goutte à goutte, sur un bain de glace, 880 mg (5 mmole) d'une solution aqueuse de $HBF_4$ 50% à une solution de 690 mg (6 mmole) de N,N-diméthylamino-3-butanone-2, fraîchement distillée, dans 5 ml d'eau. On agite pendant 10 minutes. On évapore l'eau et l'excès d'amine sous vide. On lave 2 fois le résidu huileux avec 10 ml d'éther anhydre puis on le sèche sous vide sur $P_2O_5$. Le produit se solidifie sous forme d'aiguilles.

RMN ($H_2$-$D_2O$) : δ = 1,57 (3H,d,J = 7Hz); 2,50 (3H,s); 2,78 (3H,s); 2,84 (3H,s); 4,23 (1H,q,J = 7Hz); 4,38 (s).

Fluoroborate de N,N-diméthylaminoacétone (72·$HBF_4$)

On procède de la même manière que pour la synthèse du fluoroborate de N,N-diméthylamino-3-butanone-2.

RMN ($I_1$-$D_2O$) : δ = 2,25 (3H,s); 2,90 (6H,s); 4,27 (2H,s); 4,45 (s).

## 1.2. SYNTHESES DES DIAZOCETONES

Diazoacétone (1) [63]

On l'obtient par addition de chlorure d'acétyle sur du diazométhane selon le mode opératoire de [63].

Rdt = 94%. PE = 43°C/10 Torr (litt. [104] : 46-47°C/15 Torr.

RMN ($A_2$-$CCl_4$) : δ = 2,05 (3H,s); 5,37 (1H,s).

IR ($A_2$-$CHCL_3$) : ν = 2090 $cm^{-1}$ (f) (C=$N_2$); 1620 $cm^{-1}$ (f) (C=O).

Diazo-3-butanone-2 (2) [65]

On la prépare par oxydation de la diacétyle-monohydrazone (synthétisée selon [105]) par $MnO_2$ activé (synthétisé selon 106), en suivant le mode opératoire de [65].

Rdt = 75%. PE = 45-46°C/15 Torr (litt. [65] : 46-47°C/15 Torr).

RMN ($C_2$-$CCl_4$) : δ = 1,95 (3H,s); 2,15 (3H,s).

IR ($C_2$-film) : ν = 2080 $cm^{-1}$ (f) (C=$N_2$); 1630 $cm^{-1}$ (f) (C=O).

Phényl-benzoyldiazométhane (18) [64]

On oxyde la benzile-monohydrazone (synthétisée selon [107]) par HgO selon "Organic Synthesis".

On purifie le produit par une chromatographie sur gel de silice (0,2-0,5 mm) (éluant : chlorure de méthylène). (Il faut éviter toute trace d'acide sur la colonne et dans l'éluant).

Rdt : 86%. PE = 78°C décomp. (litt. [64] : 79°C).

RMN ($C_2$-$CCl_4$) : δ = 7,33 (10H,m).

IR ($C_2$-$CCl_4$) : ν = 2100 $cm^{-1}$ (f) (C=$N_2$); 1640 $cm^{-1}$ (f) (C=O).

Diazo-2-cyclohexanone (19) [66]

On ajoute goutte à goutte pendant 2 heures, en agitant, 11,0 g (86 mmole) d'hydroxyméthylène-2-cyclohexanone (préparée selon [108]) dissous dans 10 ml d'éther anhydre, à 17,2 g (87 mmole) d'azide de p-tosyle (préparé selon [109]) et 12,8 g (176 mmole) de diéthylamine dissous dans 250 ml d'éther anhydre. On agite pendant 1 heure, puis on ajoute 100 ml d'eau. On agite encore une nuit. On sépare les 2 phases. On extrait 8 fois la diazocétone avec 100 ml d'éther. On sèche les phases éthérées réunies sur $MgSO_4$. Après avoir évaporé l'éther,on distille la diazocétone.

(Il y a danger d'explosion).

Rdt = 4,4 g (41%). PE = 65°C/0,4 Torr (litt. [66] : 35°C/ 0,05 Torr).

RMN ($E_3$-$CCl_4$) : δ = 1,80 (4H,m); 2,22 (2H,m); 2,75 (2H,m).

IR ($E_4$-$CCl_4$) : ν = 2080 $cm^{-1}$ (f) (C=$N_2$); 1635 $cm^{-1}$ (f) (C=O).

Phényl-acétyldiazométhane (20) [67]

On le synthétise par réaction d'azide de p-tosyle sur de la phénylacétone, en suivant le mode opératoire de [67].

Rdt brut = 70%.

On purifie le produit par chromatographie sur colonne de gel de silice (0,2-0,5 mm) (éluant : chloroforme). (Il faut éviter toute trace d'acide sur la colonne et dans l'éluant).

Rdt = 37%. PF = 58°C décomp. (litt. [67] : 59-60°C).

RMN ($G_1$-$CCl_4$) : δ = 2,33 (3H,s); 7,28 (5H,m).

IR ($G_1$-KBr) : ν = 2080 $cm^{-1}$ (C=$N_2$); 1650 $cm^{-1}$ (C=O).

## 1.3. SYNTHESES DES PRODUITS DE COMPARAISON

Chloro-1-isonitroso-1-propanone-2 (23) [71]

On fait barboter du NOCl (synthétisé selon [110]) dans 40 ml de tétrachlorure de carbone refroidi à 0°C, jusqu'à ce que le poids de gaz absorbé soit de 2,0 g (30 mmole). On ajoute 1,0 g (11 mmole) d'isonitrosoacétone (synthétisée selon [111]). On agite à l'abri de la lumière et de l'humidité pendant 1/2 heure, puis on laisse reposer à température ambiante pendant 12 heures. On évapore l'excès de chlorure de nitrosyle et on réduit le volume du solvant de moitié. On filtre le précipité. On le recris-

tallise dans un mélange de chloroforme et de toluène.

Rdt = 620 mg (51%). PF = 103-104°C (litt. [71] : 105°C).

RMN ($A_4$-$CDCl_3$) : $\delta$ = 2,47 (3H,s); 9,40 (1H,s).

IR ($A_4$-KBr) : $\nu$ = 3200 $cm^{-1}$ (O-H); 1690 $cm^{-1}$ (C=O); 610 $cm^{-1}$ (C-Cl).

Acide phényl-2-méthyl-3-butyrique (53) [89]

On le prépare par condensation de bromure d'isopropyle et d'acide phénylacétique selon [89].

Rdt = 85%. PE = 132-134°C/2 Torr (litt. [89] : 132-134°C/2 Torr).

RMN ($F_3$-$CCl_4$) : $\delta$ = 0,75 (3H,d,J = 6Hz); 1,07 (3H,d,J = 6Hz); 2,28 (1H,m); 3,08 (1H,d,J = 10Hz); 7,22 (5H,m).

Méthyl-3-hydroxy-3-phényl-1-butanone-1 (54) d'après [112]

On prépare une solution de $CH_3MgI$ à partir de 3,2 g (0,14 mole) de magnésium et 20,1 g (0,14 mole) d'iodure de méthyle dans 75 ml d'éther anhydre. On ajoute goutte à goutte une solution de 12 g (0,11 mole) de méthylamine fraîchement distillée dans 15 ml d'éther anhydre. On agite pendant 30 minutes. On additionne 17,5 g (0,15 mole) d'acétophénone dissoute dans 15 ml d'éther anhydre et 8,5 g (0,15 mole) d'acétone dissoute dans 10 ml d'éther anhydre. On agite le mélange pendant 2 heures. On ajoute 50 g de glace pilée. On enlève la méthylamine par 3 extractions avec 50 ml d'HCl 5%. On lave la solution éthérée avec une solution aqueuse de $Na_2CO_3$ 10% puis avec de l'eau. On sèche sur $MgSO_4$ et on évapore l'éther. On distille le produit.

Rdt = 14,4 g (54%). PE = 45°C/0,5 Torr.

Afin d'avoir une certaine quantité de produit très pur, on le

passe dans une colonne à chromatographie de gel de silice (éluant : chloroforme).

RMN ($F_3$-$CCl_4$) : δ = 1,24 (6H,s); 3,02 (2H,s); 3,70 (1H,s); 7,35 (3H,m); 7,83 (2H,m).

IR ($F_2$-film) : $\nu$ = 3500 $cm^{-1}$ (f) (O-H); 1680 $cm^{-1}$ (f) (C=O).

Méthyl-3-phényl-1-butène-2-one-1 (55) d'après [112]

On chauffe à reflux 1,0 g de méthyl-3-hydroxy-3-phényl-1-butanone-1 avec un cristal d'iode, puis on distille le produit formé. (PE = 30°C/0,5 Torr). Rdt quantitatif.

On le purifie encore par CPG préparative (phase stationnaire : Carbowax 20 M 5% sur chromosorb Waw 30/60).

RMN ($F_4$-$CCl_4$) : δ = 1,94 (3H,d,J = 1,5 Hz); 2,17 (3H,d,J = 1,5 Hz); 6,70 (1H,m); 7,40 (3H,m); 7,88 (2H,m).

IR ($F_3$-film) : $\nu$ = 1660 $cm^{-1}$ (f) (C=O); 1610 $cm^{-1}$ (f) (C=C).

$C_{11}H_{12}O$ (160,23); calculé : 82,46% C; 7,55% H.
trouvé : 82,74% C; 7,69% H.

Chloro-3-nitroso-3-butanone-2 (47) d'après [78]

On fait barboter du NOCl dans 80 ml de chlorure de méthylène anhydre jusqu'à un poids de gaz absorbé de 4,0 g (61 mmole). On verse cette solution dans un ballon à 3 cols de 100 ml, équipé d'un reflux, d'un tube d'introduction d'azote et refroidi dans un "kryomat" à -5°C, à l'abri de la lumière et sous azote. On ajoute 1,0 g (15 mmole) de NOCl dissous dans 10 ml de chlorure de méthylène anhydre. On laisse réagir le mélange pendant encore 24 heures dans les mêmes conditions que précédemment. On élimine le solvant et le NOCl excédentaires par barbotage d'azote, à froid. On purifie le produit par chromatographie sur

colonne de gel de silice (0,2-0,5 mm) (éluant : chlorure de méthylène anhydre). Il faut prendre les précautions suivantes : la colonne est réfrigérée à -25°C; le produit ne doit être en contact ni avec la lumière ni avec l'humidité; il est récupéré dans un ballon à 3 cols, maintenu à 0°C par un mélange réfrigérant de glace et de sel et dans lequel passe un courant d'azote; le produit est conservé, en solution dans le chlorure de méthylène, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

(Il n'a pas été possible de faire une microanalyse, le produit étant trop instable).

IR ($C_3$-$CH_2Cl_2$) : $\nu$ = 1730 $cm^{-1}$ (f) (C=O); 1570 $cm^{-1}$ (f) (N=O).

$\lambda_{max}$($C_1$-$CH_2Cl_2$) = 633 nm ($\varepsilon \cong 5$).

Acide acétylhydroxamique [113]

Un chauffe à reflux, pendant 1 heure 30, à l'abri de l'humidité, 7,0 g (0,10 mole) de chlorhydrate d'hydroxylamine sec avec 20,4 g (0,20 mole) d'anhydride acétique (HCl se dégage). Après refroidissement, on dilue avec 30 ml d'eau puis on neutralise avec du $Na_2CO_3$. On ajoute 18,2 g (0,10 mole) d'acétate de cuivre. On filtre et sèche le précipité vert formé. On en fait une suspension dans 40 ml d'éthanol anhydre puis on fait barboter de l'hydrogène sulfuré pendant 2 heures. On filtre le précipité et on évapore le solvant. On sèche le résidu sur $P_2O_5$.

Rdt = 4,6 g (62%). PF = 87-88°C (litt. [113] : 89°C).

IR ($C_4$-KBr) $\nu$ = 3140 $cm^{-1}$ (f) (N-H); 2940 $cm^{-1}$ (f) (N-H); 1790 $cm^{-1}$ (f) (C=O); 1650 $cm^{-1}$ (f) (C=N).

## 2.1. DESAMINATIONS DU CHLORHYDRATE D'AMINOACETONE (13·HCl)

### PAR L'ACIDE NITREUX

#### Réaction à pH 4,2

a) Isolation des produits formés

Dans un ballon à 3 cols de 100 ml, équipé d'un reflux et d'une électrode de verre reliée à un pH-mètre, on dissout 2,2 g (20 mmole) de chlorhydrate d'aminoacétone dans 40 ml d'eau. On refroidit le mélange dans un bain de glace. On ajoute 2,4 g (35 mmole) de $NaNO_2$. On contrôle le pH qui est de 4,2. On ajoute 40 ml d'éther et on agite pendant 5 heures. On extrait les produits 3 fois avec 40 ml d'éther et 5 fois avec 40 ml de chlorure de méthylène. On sèche les fractions organiques réunies sur $MgSO_4$, puis on évapore le solvant à travers une colonne de Widmer jusqu'à un volume d'environ 1 ml. Une chromatographie sur couche mince de gel de silice (solvant : acétate d'éthyle) montre qu'il se forme 3 produits principaux. On les sépare par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : chloroforme). Les spectres de chaque produit sont identiques à ceux d'échantillons authentiques. Ces produits sont les suivants dans l'ordre d'élution :

Eluat 1 : chloroacétone (21)

RMN ($A_5$-$CCl_4$) : $\delta$ = 2,27 (3H,s); 4,05 (2H,s).

IR ($A_5$-film) : $\nu$ = 1730 $cm^{-1}$ (f) (C=O); 760 $cm^{-1}$ (m) (C-Cl).

Eluat 2 : diazoacétone (1)

(voir synthèse p. 97).

Eluat 3 : hydroxyacétone (22)

RMN ($A_6$-$CDCl_3$) : δ = 2,15 (3H,s); 3,60 (1H,s); 4,22 (2H,s).

IR ($A_6$-film) : $\nu$ = 3500 $cm^{-1}$ (f) (O-H); 1740 $cm^{-1}$ (f) (C=O).

b) Dosage des produits par CPG

Dans un ballon à 2 cols de 50 ml, équipé d'une électrode de verre reliée à un ph-mètre, on dissout 1,0 g (9,1 mmole) de chlorhydrate d'aminoacétone dans 20 ml d'eau. On refroidit la solution à 0-2°C. On ajoute 0,8 g (11,5 mmole) de $NaNO_2$ puis 20 ml d'éther; on agite pendant 30 minutes. On extrait 8 fois les produits avec 20 ml de chlorure de méthylène. On sèche les fractions organiques réunies sur $MgSO_4$. On distille le solvant à travers une colonne de Widmer jusqu'à un volume de 2 ml environ.

On fait une CPG du mélange (tableau 1).

Appareil : Carlo Erba Fractovap Gl.
Détecteur : Ionisation de flamme.
Phase stationnaire : Carbowax 20M 5% sur chromosorb Waw 30/60.
T. d'injection et de détection : 160°C.
Débit de gaz porteur ($N_2$) : 0,5 $kg/cm^2$.

Les résultats sont donnés dans le tableau suivant :

Tableau 1 : CPG des produits de désamination de 13·HCl à pH 4,2.

| produits | temps de rétention ( min.) | T (°C) | Rdts (%) |
|---|---|---|---|
| chloroacétone (21) | 17,0 | 60 | 3 |
| aminoacétone (13) | 27,5 | ↓ | 27 |
| hydroxyacétone (22) | 31,4 | ↓ | 2 |
| diazoacétone (1) | 37,8 | ↓ | 68 |

Remarques :

1° Les produits ont les mêmes temps de rétention que des échantillons authentiques.

2° Il ne se forme pas d'acide acétique, ni d'acide propionique, ni de chloro-1-isonitroso-1-propanone-2.

3° Des chromatographies sur couches minces (solvants : $CH_3COOEt$ et EtOH) de la phase aqueuse, après extraction, montrent que tous les produits organiques ont été extraits.

Réaction à pH 2,0

a) Isolation des produits formés

On dissout dans un ballon à 3 cols de 100 ml, équipé d'un reflux et d'une électrode de verre reliée à un pH-mètre, 2,2 g (20 mmole) de chlorhydrate d'aminoacétone dans 40 ml d'eau. On ajoute 40 ml d'éther, on refroidit le mélange à 0-2°C. On ajoute 2,4 g (35 mmole) de $NaNO_2$ et on ajuste le pH à 2,0 avec $HClO_4$ à 5%. On agite à froid pendant 1/2 heure et pendant 3 heures à température ambiante. On sépare la phase éthérée puis on extrait 4 fois les produits avec 50 ml d'éther. On les extrait ensuite, en continu, pendant 4 jours avec le même solvant. On sèche les solutions éthérées réunies sur $MgSO_4$ puis on distille le solvant à travers une colonne de Widmer. On distille les produits volatils (PE = 100°C/15 Torr) : 720 mg de résidu. Une chromatographie sur couche mince montre qu'il n'y a qu'un produit. On le purifie par recristallisation dans le tétrachlorure de carbone.

PF = 104-105°C. Il s'agit de la chloro-1-isonitroso-1-propanone-2 (23) (Rdt = 30%). Les spectres IR et RMN sont identiques à ceux obtenus par synthèse indépendante (voir p. 99).

On dissout les produits volatils dans 20 ml d'une solution de $Na_2CO_3$ 2N. On extrait 8 fois les produits neutres avec 20 ml d'éther. On acidifie la phase aqueuse avec HCl conc. jusqu'à pH 2. On extrait l'acide à l'éther, en continu, pendant 2 jours. On sèche le solvant sur $MgSO_4$ et on le distille à travers une colonne de Widmer. Le résidu est de l'acide acétique (24). Les spectres IR et RMN sont identiques à ceux d'un échantillon authentique.

RMN ($A_7$-$CCl_4$) : $\delta$ = 2,08 (3H,s); 12,2 (1H,s).

IR ($A_6$-$CCl_4$) : $\nu$ = 3400-2900 $cm^{-1}$ (f) (O-H); 1700 $cm^{-1}$ (f) (C=O).

b) Dosage des produits par CPG

Le mode opératoire est le même que celui du paragraphe a), mais on extrait tous les produits à l'éther, en continu, pendant 4 jours. On sèche le solvant sur $MgSO_4$ puis on le distille à travers une colonne de Widmer jusqu'à un volume d'environ 3 ml. On en fait une CPG. (Les conditions sont les mêmes que lors de la réaction à pH 4,2.) (Essai (a) - tableau 2). On répète le même mode opératoire mais sous azote. On dose les produits par CPG (essai (b) - tableau 2).

Tableau 2 : CPG des produits de désamination de 13·HCl à pH 2,0

| produits | temps de rétention ( min.) | | T ($^oC$) | | proportions (% mole) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | (a) | (b) | (a) | (b) | (a) | (b) |
| chloroacétone (21) | 16,8 | 34,0 | 60 | 40 | 6 | 8 |
| hydroxyacétone (22) | 28,4 | 59,7 | ↓ | ↓ | 21 | 23 |
| acide acétique (24) | 65,9 | 137,4 | ↓ | ↓ | 73 | 69 |

Remarques :

1° Chaque produit a le même temps de rétention qu'un échantillon authentique.

2° La chloro-1-isonitroso-1-propanone-2 est sortie de la colonne après plus de 2 heures et après chauffage. Elle n'a pas pu être dosée.

3° Il ne se forme pas d'acide isopropionique ni de diacétylfuroxanne. Aucun pic n'a le même temps de rétention que ceux d'échantillons authentiques de ces produits.

4° Des chromatographies sur couches minces (solvants : $CH_3COOEt$ et EtOH) de la phase aqueuse après extraction, montrent que tous les produits organiques ont été extraits.

c) Dosage des produits par RMN

Le mode opératoire de la réaction est le même que celui du paragraphe a). On distille l'éther et on ajoute au résidu environ 0,5 ml de tétrachlorure de carbone. Le spectre RMN du mélange ($A_8$) est la superposition de ceux de la chloro-1-nitroso-1-propanone-2 (31%), de l'acide acétique (49%), de l'hydroxyacétone (16%) et de la chloroacétone (4%).

Hydrolyse de la diazoacétone (1)

On dissout 1,0 g de diazoacétone dans 20 ml d'eau. On ajuste le pH à 2,0 par addition d'$HClO_4$ 70%. On agite le mélange pendant 24 heures à température ambiante. On extrait les produits 3 fois avec 20 ml d'éther et 5 fois avec 20 ml de chlorure de méthylène. On sèche les phases organiques réunies, sur $MgSO_4$, puis on distille le solvant à travers une colonne de Widmer jusqu'à un volume d'environ 2 ml. Par CPG, on n'observe qu'un pic de même

temps de rétention que celui de l'hydroxyacétone (22). Les spectres IR et RMN de ce produit sont les mêmes que ceux d'un échantillon connu (voir p. 104).

Réaction de la diazoacétone avec l'acide nitreux, dans les conditions de désamination

On dissout dans un ballon à 2 cols de 50 ml, équipé d'un reflux et d'une électrode de verre reliée à un pH-mètre, 840 mg (10 mmole) de diazoacétone dans 20 ml d'eau. On ajoute 20 ml d'éther et on refroidit le mélange à 0-2°C. On additionne 585 mg (10 mmole) de NaCl et 1200 mg (17,5 mmole) de $NaNO_2$. On ajuste le pH à 2,0 avec $HClO_4$ à 5%. On agite à froid pendant 1/2 heure et à température ambiante pendant 3 heures. On sépare la phase éthérée. On extrait 4 fois les produits avec 50 ml d'éther. On les extrait ensuite, en continu pendant 4 jours, avec le même solvant. On sèche sur $MgSO_4$ les solutions éthérées réunies puis on distille le solvant à travers une colonne de Widmer. On ajoute au résidu environ 0,5 ml de tétrachlorure de carbone. Le spectre RMN du mélange ($A_9$) est la superposition de ceux de la chloro-1--isonitroso-1-propanone-2 (81%) et de l'acide acétique (19%). Il y a quelques petits pics non identifiés (total $<5\%$) mais aucun ne correspond à la chloroacétone ni à l'hydroxyacétone. On distille les produits volatils du mélange; il y a 935 mg de résidu. On fait le spectre IR du résidu (KBr) et du distillat ($CCl_4$). Le premier est identique à celui de la chloro-1-isonitroso-1--propanone-2 (77%) et le second à celui de l'acide acétique.

## 2.2. DESAMINATIONS DU CHLORHYDRATE D'ω-AMINOACETOPHENONE (3)

### ETUDE DE LA SCISSION

Dans un ballon à 2 cols de 25 ml équipé d'une électrode de verre reliée à un pH-mètre, on dissout 1,715 g (10 mmole) de chlorhy-

drate d'ω-aminoacétophénone dans 10 ml d'eau. On ajoute 1,150 g (16,7 mmole)de $NaNO_2$. On refroidit à 0-2°C puis on acidifie, en agitant, avec $HClO_4$ 70%, jusqu'à pH 2,0. On laisse réagir 1/2 heure à froid et 3 heures à température ambiante, en agitant.

On fait 2 fois cette réaction en extrayant et en analysant les produits de deux façons différentes :

1° On extrait les produits 3 fois avec 10 ml d'éther. On évapore le solvant après l'avoir séché sur $MgSO_4$. On recristallise le résidu dans le tétrachlorure de carbone. On isole 560 mg d'acide benzoïque (Rdt = 46%), PF = 122-123°C. Un PF mixte avec un échantillon authentique ne marque pas de dépression.

2° On sépare 1 ml de solution aqueuse par distillation. Le spectre RMN du distillat ne montre que le pic de l'eau et ses "side bands". On en fait une CPG :

Appareil : Carlo Erba Fractovap G1.
Détecteur : Ionisation de flamme.
Phase stationnaire : Diéthylèneglycol-succinal 30% sur chromosorb W 60/80.
T. d'injection et de détection : 110°C.
T. de la colonne : 50°C.
Débit de gaz porteur ($N_2$) : 0,5 kg/cm$^2$.

On n'observe aucun pic.

On distille 1 ml d'une solution de 4 mmole de méthanol dans 10 ml d'eau (quantité attendue). Le spectre RMN et le chromatogramme CPG donnent les signaux caractéristiques de ce produit. La même opération répétée avec l'acide formique donne le même résultat.

On répète la réaction dans les mêmes conditions mais en faisant barboter un courant d'azote dans la solution et en trappant les gaz qui se dégagent, à -78°C, dans un mélange de $CO_2$ solide et d'acétone. Pour absorber la vapeur d'eau, on fait passer les gaz

à travers un tube de $CaCl_2$ avant d'être trappés. Aucun gaz ne se condense.

Recherche de $CN^-$ [114]

On répète la réaction précédente en faisant barboter le gaz, qui se dégage, dans une solution de NaOH 2N. On fait barboter $H_2S$ dans 50 ml de $NH_3$ concentré pendant 1 heure puis on dilue avec de l'eau jusqu'à un volume de 500 ml. On met une goutte de cette solution et une goutte de $CuSO_4$ 0,1% dans la solution de NaOH. Il n'y a pas de décoloration (test négatif). On fait un second essai dans les mêmes conditions mais en remplaçant l'amine par 20 mg de KCN. Le test est alors positif.

## 3.1. REACTIONS DES DIAZOCETONES SECONDAIRES AVEC L'ACIDE NITREUX

Modes opératoires généraux

(A) On équipe un ballon à 4 cols de 250 ml d'un tube à introduction d'azote, d'un reflux, d'une ampoule à brome de 15 ml et d'une électrode de verre reliée à un pH-mètre. Dans le ballon, on dissout 5,6 g (80 mmole) de $NaNO_2$ dans 50 ml d'eau et on ajoute 40 ml d'éther absolu. On refroidit le ballon à 0-2°C et on ajoute goutte à goutte de l'$HClO_4$ 70% jusqu'à ce que le pH du milieu soit de 0,5.

On remplace l'ampoule à brome par une autre de 50 ml réfrigérée et munie d'un robinet à pointeau. On la remplit d'une solution de 40 mmole de diazocétone dans 40 ml d'éther absolu. On laisse couler cette solution goutte à goutte pendant 2 heures, en agitant le contenu du ballon et en maintenant la température entre 0°C et 2°C. On laisse réagir le mélange, à froid, pendant 2 heures supplémentaires.

(B) Dans un ballon à 2 cols de 50 ml, équipé d'une électrode de verre reliée à un pH-mètre, on dissout 5 mmoles de diazocétone dans 20 ml d'eau. On refroidit le mélange à 0-2°C. On ajoute, en agitant, une solution de 580 mg (8,4 mmole) de $NaNO_2$ dans 5 ml d'eau et une solution de 293 mg (5 mmole) de NaCl dans 5 ml d'eau. On ajuste le pH à 3,0 en ajoutant goutte à goutte $HClO_4$ 70%. On agite le mélange à froid pendant 1/2 heure puis à température ambiante pendant 2 heures. On maintient le pH entre 2,5 et 3,5 par adjonction de $HClO_4$ 10% ou de $Na_2CO_3$.

Diazo-3-butanone-2 (2)

a) Isolation et identification des produits formés

On fait la réaction selon le mode opératoire général (A) (p. 110). On extrait 5 fois les produits à l'éther absolu. On extrait encore en continu, avec de l'éther absolu, pendant 4 jours. On sèche les phases éthérées sur $MgSO_4$ et on distille l'éther à pression atmosphérique, à travers une colonne de Widmer jusqu'à ce que le résidu ait un volume d'environ 5 ml.

On isole les produits par CPG :

Appareil : Varian-Aerograph.
Détecteur : Catharomètre.
Phase stationnaire : Carbowax 20M 5% sur chromosorb Waw 30/60.
T. d'injection et de détection : 115°C.
T. de la colonne : 60°C.
Débit de gaz porteur ($H_2$) : 86 ml/min.

Les spectres des produits obtenus ont été comparés avec ceux d'échantillons authentiques.

Eluat 1 : méthyl-vinylcétone (6)

RMN ($C_4$-$CCl_4$) : $\delta$ = 2,20 (3H,s); 5,82 (1H,m); 6,25 (2H,m).

IR ($C_5$-film) : $\nu$ = 1680 $cm^{-1}$ (f) (C=O); 1620 $cm^{-1}$ (m) (C=C).

Eluat 2 : diacétyle (30)

RMN ($C_5$-$CCl_4$) : $\delta$ = 2,27 (6H,s).

IR ($C_6$-$CCl_4$) : $\nu$ = 1720 $cm^{-1}$ (f) (C=O).

Eluat 3 : acétoïne (7)

RMN ($C_6$-$CCl_4$) : $\delta$ = 1,27 (3H,d); 2,13 (3H,s); 3,85 (1H,s); 4,12 (1H,q).

IR ($C_7$-film) : $\nu$ = 3420 $cm^{-1}$ (m) (O-H); 1720 $cm^{-1}$ (f) (C=O).

Eluat 4 : acétate d'acétoïne* (31)

RMN ($C_7$-$CCl_4$) : $\delta$ = 1,32 (3H,d); 2,05 (6H,s); 4,50 (1H,q).

IR ($C_8$-$CCl_4$) : $\nu$ = 1740-1700 $cm^{-1}$ (f) (C=O); 1240 (m), 1230 $cm^{-1}$ (m) (C-O).

SM ($C_1$) :

| m/e | 130 (M) | 88 | 87 | 86 | 45 | 44 | 43 | 42 | 40 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| % | 3 | 1 | 11 | 1 | 7 | 9 | 100 | 5 | 10 |

Eluat 5 : acide acétique (24)

voir spectres p. 106.

b) Dosage par CPG des produits formés

Mode opératoire (A)

Le mode opératoire général (A) (p.110) est modifié de la façon suivante : à 1200 mg (17,4 mmole) de $NaNO_2$ dans 20 ml d'eau et 20 ml d'éther absolu; on ajoute 845 mg (8,6 mmole) de diazo-3--butanone-2 mélangés à 10 ml d'éther absolu. On additionne 106 mg (10 mmole) de m-xylène comme standard interne. On extrait et sé-

* Les spectres sont la seule preuve de structure de ce produit.

Tableau 3 : CPG des produits de réaction de 2 avec $HNO_2$

| produits | temps de rétention (minutes) | | | T (°C) | | Rdt (%) | proportions (% mole) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | essai(a) | essai(b) | essai(c) | (a) (b) | (c) | (a) | (b) | (c) |
| méthyl-vinylcétone (6) | 3,4 | 3,6 | 5,0 | 60 | 40 | 2 | | 6 |
| diacétyle (30) | 4,3 | 4,4 | 6,4 | ↓ | ↓ | 6 | 4 | 5 |
| m-xylène | 10,1 | - | - | ↓ | ↓ | | | |
| acétoïne (7) | 17,4 | 18,1 | 19,2 | 60-90 ↓ | 40-80 ↓ | 37 | 41 | 15 |
| acétate d'acétoïne (31) | 23,9 | 25,1 | | ↓ | ↓ | 3 | 3 | |
| acide acétique (24) | 25,8 | 29,1 | 27,9 | ↓ | ↓ | 48 | 52 | 74 |

Remarque : La quantité d'acide acétique est divisée par 2 car ce dernier correspond aux 2 fragments de scission.

pare les produits par CPG analytique dans les conditions du paragraphe a) (essai (a) - tableau 3).

On fait un second essai dans les mêmes conditions mais sans standard interne (essai (b) - tableau 3).

Mode opératoire (B) (conditions de désamination)

Le mode opératoire général (B) (p.111) est modifié de la façon suivante : on réduit la durée de réaction à 20 minutes. On extrait et sépare les produits par CPG dans les conditions du paragraphe a) (essai (c) - tableau 3). Les temps de rétention sont les mêmes que ceux d'échantillons témoins.

c) Dosage des produits par RMN

Dans un ballon de 2 ml, on met 196 mg (2,0 mmole) de diazo-3-butanone-2 et une solution de 280 mg (4,0 mmole) de $NaNO_2$ dans 1 ml d'eau. On refroidit le mélange à 0-2°C. On ajoute, goutte à goutte et en agitant, de l'$HClO_4$ 70% jusqu'à pH 0,5. On recouvre le ballon avec un réfrigérant et on agite, à froid, pendant 2 heures. Immédiatement après, on fait un spectre RMN du mélange brut ($C_{10}$).

Le spectre consiste en la superposition de ceux de l'acide acétique (57%), du diacétyle (16%), de l'acétoïne (27%) et de la méthyl-vinylcétone (traces) qui ont été décrits précédemment.

Remarque : le Rdt en acide acétique est divisé par 2 comme précédemment.

Phényl-benzoyldiazométhane (18)

a) Isolation et identification des produits formés

Le mode opératoire général (A) (p.110) est modifié de la façon

suivante : on prend la moitié des quantités indiquées.
On laisse réagir le mélange pendant 15 heures au lieu de 2 car la diazocétone est très peu soluble dans l'eau.

Un des produits de la réaction n'est soluble ni dans l'eau ni dans l'éther, il reste à l'interphase. On le filtre et en récolte 56 mg (36). On sépare la phase éthérée puis on extrait 8 fois la phase aqueuse à l'éther. On réunit les solutions éthérées et on évapore le solvant jusqu'à un volume d'environ 40 ml.

On extrait l'éther 4 fois avec une solution de $Na_2CO_3$ 10% puis on récupère les acides par acidification et extraction. On évapore l'éther de la fraction contenant les acides. Une chromatographie sur couche mince de cette fraction montre qu'il y a 2 produits dont l'un est en quantité très supérieure à l'autre. On recristallise le produit principal dans un mélange d'éthanol et d'eau. On isole 550 mg d'un solide blanc. PF = 122-123°C (litt. [115] : 122°C). Il s'agit de l'acide benzoïque (34).

IR ($D_3$-KBr) : $\nu$ = 3100-2480 $cm^{-1}$ (m) (O-H); 1690 $cm^{-1}$ (f) (C=O).

Un point de fusion mixte avec un échantillon authentique ne montre pas de dépression.

On sèche sur $MgSO_4$ et on évapore l'éther de la solution contenant les corps neutres. Il y a 2,1 g de produits. Une chromatographie sur couche mince de gel de silice (solvant : chloroforme) montre 2 taches intenses et 4 autres très petites et d'intensité très faible.

On ajoute 5 ml d'éther au résidu. Un solide y est peu soluble. On refroidit le mélange à 0°C puis on filtre le précipité. On le recristallise dans l'acétate d'éthyle. On obtient 460 mg d'un solide blanc. PF : 135-136°C (litt. [115] : 133-134°C). Il s'agit de la benzoïne (32).

RMN ($D_3$-$CDCl_3$) : $\delta$ = 5,90 (1H,s); 4,45 (1H,s); 7,21 (5H,s); 7,28 (3H,m); 7,84 (2H,m).

IR ($D_4$-KBr) : $\nu$ = 3420 $cm^{-1}$ (m) (O-H); 1680 $cm^{-1}$ (f) (C=O).

Un point de fusion mixte avec un échantillon authentique ne montre pas de dépression.

On évapore le filtrat contenant les autres produits neutres. On reprend le résidu avec 7 portions de 20 ml d'éther de pétrole. On les réunit et on évapore le solvant à sec. On recristallise le résidu dans le tétrachlorure de carbone. On obtient 620 mg d'un solide jaune clair. PF : 94-95°C (litt. [115] : 95°C). Il s'agit du benzile (35).

IR ($D_5$-KBr) : $\nu$ = 1660 $cm^{-1}$ (d,f) (C=O).

Un point de fusion mixte avec un échantillon authentique ne montre pas de dépression.

On recristallise le produit 36 (ci-dessus) dans l'éthanol. PF = 227-229°C. Il s'agit du nitrite de nitroso-1-benzoïne.

RMN ($D_4$-$CDCl_3$) : $\delta$ = 7,30 (6H,m); 7,80 (2H,m); 8,18 (2H,m).

IR ($D_6$-KBr) : $\nu$ = 1690 $cm^{-1}$ (f) (C=O); 1605 $cm^{-1}$ (f) (N=O); 1570 $cm^{-1}$ (m) (N=O); 790 $cm^{-1}$ (f) (N-O).

SM ($D_1$) :

| m/e | 270 (M) | 194 | 193 | 179 | 165 | 105 | 90 | 89 | 77 | 51 | 30 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| % | 1 | 6 | 37 | 10 | 7 | 100 | 14 | 13 | 28 | 8 | 2 |

(Il n'a pas été possible d'obtenir suffisamment de produit pur pour faire une microanalyse.)

b) Dosage des 3 produits principaux par spectrophotométrie chromatographique

Le mode opératoire est le même que celui du paragraphe a).

Les quantités de réactifs sont les suivantes :

- $NaNO_2$ : 139 mg;
- phényl-benzoyldiazométhane : 220 mg.

On extrait les produits 9 fois à l'éther. On sèche le solvant sur $MgSO_4$ et on l'évapore à petit volume. On met la solution dans un jaugé de 100 ml et on complète le volume à 100 ml avec de l'éther.

On prépare les solutions témoins suivantes :

| benzoïne | benzile | ac. benzoïque |
|---|---|---|
| 3,8 mg/10 ml | 8,8 mg/10 ml | 1,6 mg/10 ml |
| 4,2 " | 9,2 " | 2,4 " |
| 4,6 " | 9,6 " | 3,4 " |
| 5,0 " | 10,0 " | 4,2 " |
| 5,4 " | 10,4 " | 5,0 " |

On prépare 3 plaques de chromatographie sur couche mince de gel de silice GF 254. On place sur chacune 5,0 µl de mélange et 5,0 µl de chaque dilution d'un produit de référence. On élue avec du chloroforme. On mesure par spectroscopie UV l'absorption de chaque tache à une longueur d'onde correspondant au $\lambda_{max}$ du produit considéré.

Appareil : Spectrophotomètre Zeiss PMQ II équipé du dispositif d'évaluation quantitative de couche mince.

Conditions : 10/ 10/ I/ A.

On détermine graphiquement la concentration de chaque produit du mélange réactionnel.

On obtient les résultats suivants :

| produits | $\lambda_{max}$ | poids | Rdts |
|---|---|---|---|
| benzoïne (32) | 240 nm | 57 mg | 27 % |
| benzile (35) | 260 nm | 94 mg | 45 % |
| ac. benzoïque (34) | 230 nm | 12 mg | $\frac{10}{2}$ = 5% |

c) Réaction en milieu homogène

Le mode opératoire général (A) (p. 110) est modifié de la façon suivante :

Quantités de réactifs : 2,76 g (40 mmole) de $NaNO_2$;
4,44 g (20 mmole) de phényl-benzoyl-diazométhane.

On ajoute 60 ml d'acétone dans le réacteur. On agite le mélange pendant 4 heures.

On évapore l'éther et l'acétone puis on ajoute 100 ml d'éther. On sépare la phase éthérée et on extrait 5 fois avec 100 ml d'éther. On réunit les phases organiques, on les sèche sur $MgSO_4$ puis on évapore l'éther jusqu'à un volume d'environ 10 ml. On refroidit la solution à 0°C. On filtre le précipité : 990 mg. On récupère encore 420 mg dans les eaux mères après évaporation de la moitié de l'éther. Il s'agit de la benzoïne (32).
Rdt = 1,41 g (34%).

On évapore le filtrat à sec. Il reste 2,88 g d'une huile brune. On la lave 7 fois avec de l'éther de pétrole. Après évaporation de ce solvant, on récupère un solide pâteux blanc qui est recristallisé dans le tétrachlorure de carbone. Il s'agit du nitrite de benzoïne (37). PF = 78-79°C. Rdt = 1,30 g (28%).

RMN ($D_5$-$CCl_4$) : δ = 7,00 (1H,s); 7,40 (8H,m); 7,90 (2H,m).

IR ($S_7$-KBr) : ν = 1675 $cm^{-1}$ (f) (C=O); 1640 $cm^{-1}$ (f) (N=O).

SM ($S_2$) :

| m/e | 241(M) | 195 | 167 | 165 | 106 | 105 | 78 | 77 | 51 | 50 | 46 | 39 | 30 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| % | 0 | 2 | 4 | 3 | 7 | 100 | 6 | 52 | 21 | 6 | 1 | 2 | 4 |

Hydrolyse de 37 et analyse des produits (test de Griess selon [74])

On dissout 50 mg de nitrite de benzoïne dans 5 ml d'éthanol. On ajoute 5 ml d'une solution aqueuse de NaOH à 5%. On agite le mélange pendant 30 minutes à température ambiante. On met 6 gouttes de ce mélange dans 200 ml d'eau (solution A).

On ajoute 2 ml d'eau au mélange et on refroidit à 0°C. On filtre le précipité. Il s'agit de la benzoïne (32).

A la solution A, on ajoute 2 ml d'une solution de 50 ml d'acide p-sulfanilique dans 15 ml d'acide acétique 30% et 2 ml d'une solution de 20 mg d'α-naphtylamine dans 15 ml d'acide acétique 30%. Le mélange se colore en rose intense. Un essai à blanc donne un résultat négatif.

Diazo-2-cyclohexanone (19)

a) Isolation et identification des produits formés

On suit le mode opératoire général (A), en prenant le quart des quantités indiquées (p. 110). On extrait 8 fois les produits avec 20 ml d'éther. On distille les fractions éthérées à travers une colonne de Widmer jusqu'à un volume de résidu d'environ 25 ml.

On sépare les acides des corps neutres par extraction 4 fois avec une solution aqueuse de $Na_2CO_3$ 10%. On acidifie les phases aqueuses réunies avec du $HClO_4$ 70%. On extrait 5 fois les acides avec 100 ml d'éther. On sèche les solutions éthérées réunies, sur $MgSO_4$ et on distille le solvant, à pression atmosphérique, à travers une colonne de Widmer : 760 mg de résidu solide. (Une chromatographie sur couche mince montre 4 taches dont une très intense.)

Par recristallisation dans l'acétate d'éthyle, on isole 550 mg d'un solide blanc. PF = 152-153°C.

Il s'agit de l'acide adipique (39). Rdt = 27%.

IR ($E_3$-KBr) : $\nu$ = 3500-2100 $cm^{-1}$ (f) (O-H); 1680 $cm^{-1}$ (f) (C=O); 1420 $cm^{-1}$ (m) (C-O).

Ce spectre est identique à celui d'un échantillon authentique. Un PF mixte avec cet échantillon ne montre pas de dépression.

Les autres produits acides, en faible quantité, n'ont pas été isolés.

On sèche les fractions éthérées réunies contenant les produits neutres, sur $MgSO_4$. On distille le solvant, à pression atmosphérique, à travers une colonne de Widmer jusqu'à un volume de résidu d'environ 2 ml.

On isole les produits par CPG.

Appareil : Varian-Aerograph.
Détecteur : Catharomètre.
Phase stationnaire : Carbowax 20M 5% sur chromosorb Waw 30/60 préparative.
T. d'injection et de détection : 160°C.
T. de la colonne : 100°C.
Débit de gaz porteur ($H_2$) : 100 ml/min.

Eluat 1 : méthylène-2-cyclopentanone (42)

SM ($E_1$) :

| m/e | 97 | 96(*) | 95 | 81 | 69 | 68 | 67 | 66 | 65 | 54 | 53 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| % | 1 | 13 | 1 | 1 | 8 | 100 | 87 | 8 | 6 | 3 | 49 |

| 52 | 51 | 50 | 42 | 41 | 40 | 39 | 38 | 37 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5 | 8 | 7 | 14 | 19 | 22 | 33 | 8 | 4 |

UV ($E_1$-EtOH) : $\lambda_{max}$ ( $\pi \longrightarrow \pi^*$) = 219,7 nm.

Eluat 2 : méthyl-5-cyclopentène-2-one-1 (43)

SM ($E_2$) :

| m/e | 97 | 96(M) | 95 | 81 | 68 | 67 | 55 | 54 | 53 | 52 | 51 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| % | 8 | 90 | 8 | 45 | 44 | 52 | 18 | 100 | 65 | 6 | 10 |

| 50 | 42 | 41 | 40 | 39 |
|---|---|---|---|---|
| 8 | 28 | 30 | 28 | 78 |

UV ($E_2$-EtOH) : $\lambda_{max}$ ($\pi \longrightarrow \pi^*$) = 218,8 nm.

Eluat 3 : méthyl-2-cyclopentène-2-one-1 (38)

RMN ($E_4$-$CHCl_3$) $\delta$ = 1,74 (3H,d,J = 2Hz); 2,40 (4H,m); 2,11 (3H,m).

IR ($E_5$-$CHCl_3$) : $\nu$ = 2440 $cm^{-1}$ (m) (cycle); 1680 $cm^{-1}$ (f) (C=O); 1630 $cm^{-1}$ (f) (C=C).

SM ($E_3$) :

| m/e | 97 | 96(M) | 95 | 81 | 69 | 68 | 67 | 66 | 65 | 63 | 54 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| % | 6 | 50 | 6 | 7 | 5 | 32 | 100 | 9 | 9 | 5 | 6 |

| 53 | 52 | 51 | 50 | 43 | 42 | 41 | 40 | 39 | 38 | 37 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 62 | 6 | 11 | 9 | 7 | 15 | 28 | 30 | 52 | 10 | 5 |

UV ($E_3$-EtOH) : $\lambda_{max}$ ($\pi \longrightarrow \pi^*$) = 227,0 nm (litt. [116] : $\lambda_{max}$ = 226 nm, $\varepsilon$ = 11600).

Eluat 4 : cyclohexène-2-one-1 (40)

IR ($E_6$-$CHCl_3$) : $\nu$ = 2450 $cm^{-1}$ (fa) (cycle); 1660 $cm^{-1}$ (f) (C=O); 1630 $cm^{-1}$ (ép) (C=C).

Ce spectre est identique à celui d'un échantillon authentique.

SM ($E_4$)

| m/e | 97 | 96(M) | 86 | 72 | 69 | 68 | 67 | 58 | 55 | 53 | 51 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| % | 2 | 20 | 3 | 2 | 6 | 100 | 9 | 11 | 7 | 9 | 4 |

| 50 | 44 | 43 | 42 | 41 | 40 | 39 | 38 | 37 | 30 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3 | 6 | 3 | 12 | 11 | 25 | 31 | 8 | 3 | 11 |

(Ce spectre correspond aux données de la littérature [76]).

UV ($E_4$-EtOH) : $\lambda_{max}$ ( $\pi \longrightarrow \pi^*$) = 224,6 nm (litt. [117] : $\lambda_{max}$ = 224,5 nm, $\varepsilon$ = 8440).

Eluat 5 : bicyclohexane-[3,1,0]-one-2 (41)

IR ($E_7$-$CHCl_3$) : $\nu$ = 2420 $cm^{-1}$ (fa) (cycle); 1700 $cm^{-1}$ (f) (C=O).
Ce spectre est identique à celui d'un échantillon authentique.

SM ($E_5$) :

| m/e | 97 | 96(M) | 95 | 81 | 69 | 68 | 67 | 66 | 65 | 63 | 58 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| % | 3 | 35 | 2 | 5 | 7 | 100 | 35 | 5 | 6 | 3 | 3 |

| 56 | 55 | 54 | 53 | 52 | 51 | 50 | 49 | 43 | 42 | 41 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4 | 83 | 44 | 36 | 5 | 9 | 8 | 2 | 7 | 16 | 25 |

| 40 | 39 | 38 | 27 |
|---|---|---|---|
| 31 | 83 | 13 | 46 |

UV ($E_5$-EtOH) : $\lambda_{max}$ ( $\pi \longrightarrow \pi^*$) $<$200 nm (litt. [118]: $\lambda_{max}$ = 180 nm, $\varepsilon$ = 5700).

Eluat 6 : hydroxy-2-cyclohexanone (44)

SM ($E_6$) :

| m/e | 114(M) | 112 | 97 | 96 | 95 | 85 | 84 | 83 | 81 | 71 | 70 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| % | 16 | 18 | 3 | 18 | 2 | 5 | 7 | 15 | 3 | 10 | 75 |

SM ($E_6$) suite

| m/e | 69 | 68 | 67 | 66 | 65 | 58 | 57 | 56 | 55 | 54 | 53 | 51 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| % | 9 | 22 | 29 | 4 | 3 | 17 | 100 | 17 | 33 | 5 | 18 | 5 |

| 50 | 45 | (44) | 43 | 42 | 41 | 40 | 39 | 38 | 37 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4 | 5 | 34 | 27 | 24 | 31 | 13 | 33 | 5 | 4 |

Eluat 7 : hydroxy-3-méthyl-2-cyclopentanone (45)

SM ($E_7$) :

| m/e | 115 | 114(M) | 97 | 96 | 95 | 92 | 91 | 81 | 77 | 73 | 71 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| % | 8 | 8 | 9 | 64 | 9 | 11 | 34 | 11 | 11 | 14 | 13 |

| 70 | 69 | 68 | 67 | 66 | 65 | 63 | 62 | 58 | 57 | 56 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 12 | 9 | 44 | 100 | 10 | 19 | 11 | 5 | 11 | 9 | 11 |

| 55 | 54 | 53 | 52 | 51 | 50 | (44) | 43 | 42 | 41 | 40 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 11 | 8 | 59 | 6 | 15 | 13 | 52 | 96 | 30 | 44 | 37 |

| 39 | 38 | 37 |
|---|---|---|
| 53 | 11 | 7 |

Eluat 8 : méthylhydroxy-2-cyclopentanone (46)

SM ($E_8$) :

| m/e | 115 | 114(M) | 102 | 97 | 96 | 95 | 84 | 83 | 81 | 73 | 69 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| % | 4 | 23 | 5 | 16 | 82 | 11 | 20 | 15 | 14 | 96 | 16 |

| 68 | 67 | 60 |
|---|---|---|
| 74 | 100 | 30 |

(Il y avait trop peu de substance pour avoir un spectre précis et complet.)

b) Dosage par CPG des produits neutres formés

Le mode opératoire général (A) (p. 110) est modifié de la façon suivante : on dissout 725 mg (10,50 mmole) de $NaNO_2$ dans 10 ml d'eau et 10 ml d'éther; on ajoute 650 mg (5,24 mmole) de diazo--2-cyclohexanone dissous dans 20 ml d'éther. A la fin de la réaction, on additionne 100 mg (0,782 mmole) de naphtalène dissous dans 20 ml d'éther, comme standard interne. L'extraction se fait de la même façon que lors de l'isolation des produits.

On analyse la fraction contenant les produits neutres par CPG, dans les conditions du paragraphe a) (essai (a) - tableau 4).

On répète le même mode opératoire mais sans standard interne. On dose les oléfines par CPG (essai (b) - tableau 4).

c) Réaction faite dans les conditions de désamination de 15

On procède selon le mode opératoire général (B) en prenant les 4/5 des quantités indiquées (p. 111). On ajoute 56 mg de naphtalène (standard interne) dissous dans 30 ml d'éther absolu. On extrait les produits et sépare les corps neutres des acides de la même manière qu'au paragraphe a).

Une chromatographie sur couche mince de la fraction acide montre 3 taches d'intensité très faible et une tache de forte intensité. On recristallise le produit principal dans l'acétate d'éthyle. Il s'agit de l'acide adipique (39). Rdt 302 mg (52%).

On analyse la fraction contenant les corps neutres par CPG dans les conditions du paragraphe a) (essai (c) - tableau 4). Les produits ont été identifiés par comparaison de leur temps de rétention avec ceux d'un mélange témoin.

Tableau 4 : CPG des produits de réaction de 19 avec $HNO_2$

| produits | temps de rétention ( min.) | | | T ($^oC$) | | | Rdts (%) | proportions (% mole) | Rdts (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | (a) | (b) | (c) | (a) | (b) | (c) | (a) | (b) | (c) |
| méthylène-2-cyclopentanone (42) | 4,6 | 3,7 | 4,8 | 80 | 100 | 80 | 1 | 6 | 2 |
| méthyl-5-cyclopentène-2-one-1 (43) | 9,7 | 8,4 | 10,3 | | | | 1 | 2 | 2 |
| méthyl-2-cyclopentène-2-one-1 (38) | 11,7 | 10,8 | 13,3 | | | | 25 | 52 | 4 |
| cyclohexène-2-one-1 (40) | 15,8 | 13,9 | 18,0 | | | | 11 | 19 | 1 |
| bicyclohexane-[3,1,0]-one-2 (41) | 17,6 | 16,1 | 20,0 | ▽ | | ▽ | 11 | 21 | 22 |
| hydroxy-2-cyclohexanone (44) | 28,0 | | 33,1 | 80-140 | | 80-120 | <1 | | 1 |
| naphtalène | 32,6 | | 46,3 | | | | - | | - |
| hydroxy-3-méthyl-2-cyclopentanone (45) | 42,3 | | 50,2 | | | | 2 | | 1 |
| méthylhydroxy-2-cyclopentanone (46) | 51,6 | | 64,1 | ▽ | ▽ | ▽ | <1 | | 1 |

Phényl-acétyldiazométhane (20)

Mise en évidence des acides de scission

On fait la réaction selon le mode opératoire général (A), mais en faisant réagir 324 mg (2 mmole) de diazocétone. La durée de réaction est prolongée à 10 heures. On alcalinise la solution aqueuse à pH 10 environ. On extrait les produits neutres 6 fois à l'éther. On acidifie ensuite la phase aqueuse à pH 2 environ et on extrait 8 fois les acides au chlorure de méthylène. On sèche le solvant sur $MgSO_4$ et on le distille, à pression atmosphérique, à travers une colonne de Widmer jusqu'à un volume d'environ 0,5 ml.

Un spectre RMN ($C_2$) du mélange est la superposition de ceux de l'acide acétique (49%) et de l'acide benzoïque (51%).

RMN ($CH_2Cl_2$) :

Acide acétique : δ = 2,05 (3H,s); 11,87 (1H,s).
Acide benzoïque : δ = 7,38 (3H,m); 7,85 (2H,m); 11,87 (1H,s).

On évapore les liquides à sec. Le résidu est de l'acide benzoïque (Rdt = 46 mg (19%); PF = 122-123°C). Un point de fusion mixte avec un échantillon authentique ne montre pas de dépression. Le spectre IR est le même que celui de l'acide benzoïque (voir p. 115).

Hydrolyse de la chloro-3-nitroso-3-butanone-2 (47)

On équipe un ballon à 3 cols de 50 ml d'un tube d'introduction d'azote, d'un réfrigérant et d'une électrode de verre reliée à un pH-mètre. On y dissout 200 mg de chloro-3-nitroso-3-butanone-2 dans 15 ml d'éther absolu et 15 ml d'eau. On refroidit le ballon à 0°C. On fait passer un courant d'azote dans le ballon, qui est protégé de la lumière. On ajoute, en agitant, de l'$HClO_4$ à 70% jusqu'à pH 0,5. On agite à froid pendant 1 heure puis, à

température ambiante, pendant 24 heures. On sépare la phase éthérée et on extrait les produits 5 fois avec 20 ml d'éther. On réunit les phases organiques, on les sèche sur $MgSO_4$ et on distille l'éther sur une colonne de Widmer jusqu'à un volume de 2 ml environ.

On fait une CPG du mélange. Les conditions sont celles de la réaction de la diazo-3-butanone-2 avec l'acide nitreux. Il n'y a que de l'acide acétique et des traces de diacétyle.

On distille le reste d'éther et on fait un spectre IR du résidu dans le chloroforme. C'est celui de l'acide acétique.

Mise en évidence de l'acide acétylhydroxamique lors de la réaction de la diazo-3-butanone-2 avec l'acide nitreux

On équipe un ballon à 3 cols de 50 ml d'un réfrigérant, d'un tube d'entrée d'azote et d'une électrode de verre reliée à un pH-mètre. On met, dans le ballon, une solution de 495 mg (5 mmole) de diazo-3-butanone-2 dans 15 ml d'eau. On refroidit le mélange à 0-2°C et on ajoute, en agitant, une solution de 690 mg (10 mmole) de $NaNO_2$ dans 5 ml d'eau. On ajuste le pH à 2 avec $HClO_4$ 70%. On laisse réagir le mélange, à froid, pendant 10 minutes. On ajoute 1,5 g de $Cu(OAc)_2$. On neutralise la solution en ajustant le pH à 7,5 par addition de $Na_2CO_3$. On agite le mélange pendant 30 minutes. On filtre le précipité vert et on le sèche. On fait barboter de l'$H_2S$, pendant 1 heure, dans une suspension de ce solide dans 5 ml d'éthanol anhydre, en agitant. On filtre le CuS puis on évapore l'éthanol du filtrat jusqu'à un volume d'environ 1 ml.

Une chromatographie sur couche mince de gel de silice (éluant : acétone) montre le même Rf pour ce résidu que pour un échantillon authentique d'acide acétylhydroxamique. On évapore l'éthanol à sec et on enregistre le spectre IR du résidu. Il est identique à celui de l'acide acétylhydroxamique (voir la synthèse de ce

produit p. 102).

On fait un essai témoin, en remplaçant la diazo-3-butanone-2 par 100 mg d'acide acétylhydroxamique. Le résultat est le même que précédemment.

Un second essai témoin, à blanc, montre qu'il y a un précipité vert à la fin de la réaction mais le traitement avec de l'$H_2S$ ne libère pas d'acide acétylhydroxamique.

## 3.2. COMPORTEMENT DANS LE MILIEU REACTIONNEL DE PRODUITS DE REACTION DES DIAZOCETONES SECONDAIRES AVEC L'ACIDE NITREUX

a) Benzoïne (32)

On dissout 140 mg (2 mmole) de $NaNO_2$ dans 20 ml d'eau. On refroidit le mélange à 0-2°C. On ajuste le pH à 0,5 avec $HClO_4$ 70%, en agitant. On ajoute une solution de 210 mg (1 mmole) de benzoïne dans 20 ml d'éther. On agite le mélange, à froid, pendant 1 heure et à température ambiante pendant 14 heures. On sépare la phase éthérée. On extrait 8 fois avec 20 ml d'éther. On sèche sur $MgSO_4$ les phases organiques réunies puis on évapore l'éther jusqu'à un volume d'environ 3 ml. Une chromatographie sur couche mince montre qu'il n'y a que de la benzoïne. Elle n'a pas réagi.

b) Benzile (35)

On répète le mode opératoire ci-dessus mais en remplaçant la benzoïne par 2 mmole de benzile. Il n'y a pas de réaction.

c) Cyclohexanedione-1,2

On équipe un ballon à 3 cols de 50 ml, d'un système d'introduction d'azote, d'un réfrigérant et d'une électrode de verre reliée à un pH-mètre. On y introduit 700 mg (10 mmole) de $NaNO_2$ dissous dans 20 ml d'eau. On refroidit à 0-2°C. On ajuste le pH à 0,5 par addition de $HClO_4$ 70%. On ajoute 1,0 g (8,9 mmole) de cyclohexanedione-1,2 dissoute dans 20 ml d'éther. On agite le mélange à température ambiante pendant 4 heures.

On sépare la phase éthérée puis on extrait les produits 6 fois avec 20 ml d'éther. On réunit les phases organiques et on les sèche sur $MgSO_4$. On distille l'éther à pression atmosphérique à travers une colonne de Widmer jusqu'à un volume de 2 ml environ.

On fait une CPG du mélange. Il y a 7 pics : aucun n'a le même temps de rétention que la cyclohexanedione-1,2 et qu'un des produits de réaction de la diazo-2-cyclohexanone avec l'acide nitreux.

On enregistre le spectre IR du résidu après évaporation du solvant :

IR ($E_\theta$-KBr) : $\nu$ = 3200; 2400; 1750; 1610; 1440; 1330; 1215; 1180; 1100; 1060; 900; 815; 740; 710 $cm^{-1}$.

On ne retrouve pas les bandes de l'acide adipique.

## 4. HYDROLYSE DES DIAZOCETONES SECONDAIRES

Diazo-3-butanone-2 (2)

On équipe un ballon à 2 cols de 50 ml, d'une électrode de verre reliée à un pH-mètre. On dissout 490 mg (5 mmole) de diazo-3-

-butanone-2 dans 30 ml d'eau. On refroidit le mélange à 0-2°C puis on acidifie avec $HClO_4$ 70% jusqu'à pH 2,0. On laisse réagir pendant 20 minutes. On extrait 5 fois les produits avec 30 ml d'éther absolu puis, en continu, pendant 4 jours avec le même solvant. On sèche les fractions éthérées réunies sur $MgSO_4$ et on distille le solvant, à pression atmosphérique, à travers une colonne de Widmer jusqu'à ce que le résidu ait un volume d'environ 2 ml.

On analyse les produits par CPG, dans les mêmes conditions que celles de la réaction de la diazo-3-butanone-2 avec l'acide nitreux. Ils sont identifiés par comparaison de leur temps de rétention avec ceux d'échantillons authentiques. Il se forme 80% d'acétoïne (7) et 20% de méthyl-vinylcétone (6). Il ne se forme pas d'acide acétique ni d'acide isobutyrique, ni de diacétyle.

Diazo-2-cyclohexanone (19)

Dans un ballon à 3 cols de 50 ml équipé d'un reflux et d'une électrode de verre reliée à un pH-mètre, on dissout 126 mg (1,0 mmole) de diazo-2-cyclohexanone dans 20 ml d'eau. On ajoute 64,1 mg (0,5 mmole) de naphtalène dissous dans 20 ml d'éther et on refroidit le mélange à 0-2°C. On acidifie avec $HClO_4$ 70% jusqu'à pH 2. On agite pendant 40 minutes à température ambiante. On neutralise le mélange à pH 7 par addition d'une solution aqueuse de NaOH 40%. On extrait les produits 5 fois avec 40 ml d'éther puis, en continu, pendant 3 jours avec le même solvant. On sèche les phases éthérées réunies sur $MgSO_4$ puis on distille le solvant à travers une colonne de Widmer, à pression atmosphérique, jusqu'à un volume d'environ 2 ml.

On analyse les produits par CPG dans les mêmes conditions que lors de la réaction de cette diazocétone avec l'acide nitreux (voir p. 120) (tableau 5). Les produits ont le même temps de rétention que des échantillons témoins.

Tableau 5 : CPG des produits de traitement acide de 19

| produits | temps de rét. (min.) | T (°C) | Rdts (%) |
|---|---|---|---|
| méthylène-2-cyclopentanone (42) | 4,4 | 80 | 10 |
| méthyl-5-cyclopentène-2-one-1 (43) | 9,3 | | 7 |
| méthyl-2-cyclopentène-2-one-1 (38) | 10,7 | | 40 |
| cyclohexène-2-one-1 (40) | 14,1 | | 15 |
| bicyclohexane-[3,1,0]-one-2 (41) | 15,8 | ▽ | 16 |
| | 19-21 | 80-120 | |
| hydroxy-2-cyclohexanone (44) | 23,8 | | 2 |
| naphtalène | 29,9 | | - |
| hydroxy-3-méthyl-2-cyclopen-none (45) | 36,9 | | 2 |
| méthylhydroxy-2-cyclopentanone (46) | 43,2 | ▽ | 3 |

## 5. DESAMINATIONS PAR L'ACIDE NITREUX DES α-AMINOCETONES α-SUBSTITUEES

Mode opératoire général

Dans un ballon à 2 cols de 50 ml, équipé d'une électrode de verre

reliée à un ph-mètre, on dissout 5 mmole de chlorhydrate d'amine dans 20 ml d'eau. On refroidit le mélange à 0-2°C. On ajoute une solution de 580 mg (8,4 mmole) de $NaNO_2$ dans 10 ml d'eau. On ajuste le pH à 3,0 en ajoutant, goutte à goutte, $HClO_4$ 70%. On agite le mélange à froid pendant 1/2 heure puis, à température ambiante, pendant 2 heures. On maintient le pH entre 2,5 et 3,5 par adjonction soit d'$HClO_4$ 10%, soit de $Na_2CO_3$.

Chlorhydrate d'amino-3-butanone-2 (5·HCl)

a) Réaction dans $H_2O$ - dosage des produits par CPG

On procède selon le mode opératoire général mais on réduit la durée de la réaction à 20 minutes. On ajoute ensuite 155 mg (1,46 mmole) de m-xylène dissous dans 30 ml d'éther absolu. On sépare la phase éthérée. On extrait 4 fois les produits avec 30 ml d'éther absolu puis, en continu, avec le même solvant pendant 4 jours. On sèche les phases éthérées réunies sur $MgSO_4$. On distille le solvant, à pression atmosphérique, à travers une colonne de Widmer jusqu'à un volume d'environ 2 ml.

On fait une CPG du mélange dans les mêmes conditions que lors de la réaction de la diazo-3-butanone-2 avec l'acide nitreux (essai (a) - tableau 6).

On fait un second essai dans les mêmes conditions mais sans ajouter de standard interne (essai (b) - tableau 6).

Chaque produit a le même temps de rétention qu'un échantillon témoin.

b) Réaction dans $H_2O$ - isolation du produit solide formé

On fait la même réaction que précédemment mais sans ajouter de standard interne. On évapore l'éther et les produits volatils : 290 mg de résidu solide. On le recristallise dans l'eau et le sèche sur $P_2O_5$. On obtient 238 mg (36%) de tétraméthyl-2,3,5,6-

-pyrazine. PF = 85-86°C (litt. [82a] : 86°C).

RMN ($C_9$-$CDCl_3$) : $\delta$ = 2,75 (12H,s).

IR ($C_{10}$-$CHCl_3$) : $\nu$ = 1640 $cm^{-1}$ (fa) (C=N).

Ce spectre correspond aux données de la littérature [82b].

Tableau 6 : CPG des produits de désamination de 5·HCl par l'acide nitreux dans $H_2O$

| produits | temps de rétention ( min.) | | T (°C) | | Rdts (%) | pro-portions (%mole) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | (a) | (b) | (a) | (b) | (a) | (b) |
| méthyl-vinylcétone (6) | 5,4 | 7,2 | 40 ⇩ 40-55 | 35 ⇩ 35-80 | 11 | 14 |
| chloro-3-butanone-2 (8) | 11,8 | | | | traces | |
| m-xylène | 13,2 | | ⇩ 55-70 | | | |
| acétoïne (7) | 22,3 | 19,6 | | ⇩ 80-100 | 19 | 32 |
| acide isobutyrique (9) | 48,6 | 33,7 | ⇩ | ⇩ | 28 | 54 |

c) Réaction faite dans un mélange éther - eau

On fait la réaction selon le mode opératoire général de la p. 131 mais on ajoute 55 mg (0,52 mmole) de m-xylène (standard interne) dissous dans 30 ml d'éther absolu avant le début de la réaction.

On extrait les produits et on les sépare par CPG de la même manière qu'au paragraphe a) (tableau 7). Chaque produit a le même temps de rétention qu'un échantillon authentique.

Tableau 7 : CPG des produits de désamination de 5·HCl par $HNO_2$ dans $H_2O$-$Et_2O$

| produits | temps de rétention ( min.) | T (°C) | Rdt (%) |
|---|---|---|---|
| méthyl-vinylcétone (6) | 4,9 | 45 | 1 |
| diacétyle (30) | 5,9 | | 1 |
| | 9,5-11,0 | 45-60 | |
| chloro-3-butanone-2 (8) | 12,3 | | traces |
| m-xylène | 13,8 | | - |
| | 17,5-27,0 | 60-80 | |
| acétoïne (7) | 21,2 | | 38 |
| | 25,5-27,0 | 80-100 | |
| acide acétique (24) | 29,0 | | t |
| acide isobutyrique (9) | 34,3 | | 49 |

d) Réaction faite en présence de thiocyanate de sodium

Un équipe un ballon à 3 cols de 50 ml d'une électrode de verre reliée à un pH-mètre et un reflux. On dissout 247 mg (2 mmole)

de chlorhydrate d'amino-3-butanone-2 dans 10 ml d'eau. On refroidit le ballon à 0-2°C. On additionne 324 mg (4 mmole) de thiocyanate de sodium dissous dans 3 ml d'eau et 230 mg (3,3 mmole) de $NaNO_2$ dans 5 ml d'eau. On ajuste le pH à 2,5 par addition, goutte à goutte, d'$HClO_4$ 70%. On agite ensuite pendant 2 heures à froid. On neutralise la solution avec du $Na_2CO_3$ solide. On extrait les produits 8 fois à l'éther. On sèche les phases éthérées sur $MgSO_4$ puis on distille le solvant à pression atmosphérique, à travers une colonne de Widmer, jusqu'à un volume d'environ 1 ml.

On fait une CPG de la solution (tableau 8).

Appareil : Carlo Erba Fractovap Gl.
Détecteur : Ionisation de flamme.
Phase stationnaire : SE-30 20% sur chromosorb Waw 60/80.
T. d'injection et de détection : 190°C.
T. de la colonne : 100°C.
Débit de gaz porteur ($N_2$) : 0,6 kg/cm$^2$.

Tableau 8 : CPG des produits de désamination de 5·HCl par $HNO_2$ en présence de NaSCN

| produits | temps de rétention ( min.) | proportions (% mole) |
|---|---|---|
| thiocyanato-3-butanone-2 . (49) | 15,8 | 93 |
| thiocyanato-4-butanone-2 (50) | 20,4 | 7 |
| isothiocyanato-3-butanone-2 (51) | 42,0 | 0 |

Remarque : Les 3 produits ont été synthétisés de manière indépendante par Fierz [23]. Il y a concordance des temps de rétention.

On évapore à sec l'éther de la solution ci-dessus. On ajoute un peu de chloroforme. On en fait un spectre IR :

IR ($C_{11}$-$CHCl_3$) : $\nu$ = 3470; 2855; 2150; 1730-1650; 1360; 1240-1250; 1150; 1110; 1050; 1000; 970; 950; 840 $cm^{-1}$.

Le pic à 2150 $cm^{-1}$ correspond à la vibration de valence du groupe thiocyanate. Il n'y a pas de bande à 2045 $cm^{-1}$ correspondant à la vibration de valence du groupe isothiocyanate.

Désylamine (16)

a) Séparation et analyse des produits formés

On dissout 4,95 g (20 mmole) de chlorhydrate de désylamine dans 100 ml d'eau. On ajoute 100 ml d'éther puis, en agitant, on alcalinise la solution à pH 10 environ par addition d'une solution concentrée de NaOH. On sépare la phase éthérée puis on extrait 3 fois l'amine avec 100 ml d'éther. On réunit les phases éthérées. On évapore le solvant sous vide, à température ambiante, jusqu'à un volume de 100 ml. On lave la solution avec NaOH 5%.

Dans un ballon à 3 cols de 500 ml, surmonté d'un réfrigérant et équipé d'une électrode de verre reliée à un pH-mètre, on met la solution éthérée et 100 ml d'eau. On refroidit le mélange à 0-2°C. On ajoute 2,4 g (34 mmole) de $NaNO_2$ et on acidifie avec $HClO_4$ 10% jusqu'à pH 3,0. On agite le mélange pendant 4 heures en maintenant le pH entre 2,5 et 3,5 par addition d'$HClO_4$ ou de $Na_2CO_3$.

Il y a un solide en suspension à l'interphase. On le filtre et on en pèse 45 mg. Il s'agit du nitrite de nitroso-1-benzoïne (36). Son PF et son spectre IR sont identiques à ceux du même produit obtenu lors de la réaction du phényl-benzoyldiazométhane (18) avec l'acide nitreux (p. 116).

On alcalinise le mélange avec une solution aqueuse de NaOH 30% jusqu'à pH 12. On sépare la phase éthérée puis on extrait les produits neutres en continu, à l'éther, pendant 3 jours. On réunit les 2 phases éthérées, on sèche le solvant sur $MgSO_4$ puis on l'évapore : 2,55 g de produits neutres.

Une chromatographie sur couche mince de gel de silice (solvant : chloroforme) montre qu'il y a 10 taches dont une beaucoup plus grosse et intense que les autres.

On sépare les produits par chromatographie sur colonne de gel de silice GF 254 (éluant : mélange de tétrachlorure de carbone et de chloroforme 20/80).

Eluat 1 : tétraphényl-2,3,5,6-pyrazine (52)

Rdt = 160 mg (4%).

On le recristallise dans le tétrachlorure de carbone.

PF = 251-253°C (litt. [58] : 253-254°C).

RMN ($D_6$-$CDCl_3$) : $\delta$ = 6,8-8,0 (20H,m).

IR ($D_8$-KBr) : $\nu$ = 1385 $cm^{-1}$ (f) (cycle).

Eluat 2 : benzile (35)

Rdt = 1,63 g (39%).

On le recristallise dans le tétrachlorure de carbone.

Le spectre IR et le PF sont identiques à ceux d'un échantillon authentique.

Eluat 3 : benzoïne (32)

Rdt = 90 mg (2%).

On le recristallise dans un peu d'éthanol.

Le spectre IR et le PF sont identiques à ceux d'un échantillon authentique.

Les 7 autres produits, en faible quantité, n'ont pas été identifiés.

On acidifie la phase aqueuse avec $HClO_4$ 70% jusqu'à pH 2 environ. On extrait les acides à l'éther, en continu, pendant 2 jours. On sèche le solvant sur $MgSO_4$ puis on l'évapore sous vide : 1,33 g d'acides.

Une chromatographie sur couche mince de gel de silice (solvant : acétone) montre 2 taches. L'une, la plus grosse et intense, a un Rf identique à celui de l'acide benzoïque et l'autre a un Rf identique à celui de l'acide diphénylacétique.

Un spectre RMN du mélange est la superposition de ceux de l'acide benzoïque (92%) (Rdt = 42%) et de l'acide diphénylacétique (8%) (Rdt = 7%).

RMN ($D_7$-$CDCl_3$) :

Acide diphénylacétique (33) : δ = 5,02 (1H,s); 7,30 (10H,s); 10,85 (1H,s).

Acide benzoïque (34) : δ = 7,35 (3H,m); 7,90 (2H,m); 11,70 (1H,s).

b) Essai de mise en évidence de la formation de phényl-benzoyl-diazométhane (18)

Dans un ballon à 2 cols de 50 ml, équipé d'une électrode de verre reliée à un pH-mètre, on dissout 250 mg (1 mmole) de chlorhydrate de désylamine dans 20 ml d'eau. On refroidit le

mélange à 0-2°C puis on ajoute 20 ml d'éther et 115 mg (1,7 mmole) de $NaNO_2$. En agitant, on ajuste le pH à 5 par addition d'$HClO_4$ 5%. Après 20 minutes d'agitation à froid, on sépare la phase éthérée. On ajoute 20 ml d'éther à la phase aqueuse, on rajuste le pH à 5 et, après 10 minutes d'agitation à froid, on sépare la phase éthérée. On répète cette opération 4 fois. On réunit les 6 phases éthérées et on sèche le solvant sur $MgSO_4$. On lave la solution avec 20 ml d'une solution aqueuse de $NaHCO_3$ à 10%. On évapore l'éther à froid, sous vide. On reprend le résidu avec 1 ml de chloroforme. On en fait un spectre IR ($D_9$). Il n'y a pas de bande à $\nu$ = 2100 $cm^{-1}$. Il n'y a donc pas de diazocétone. Une chromatographie sur couche mince de gel de silice (solvant : chloroforme) du mélange ne donne aucune tache au Rf correspondant à celui du phényl-benzoyldiazométhane.

Chlorhydrate d'amino-2-méthyl-3-butyrophénone (17·HCl)

a) Séparation et analyse des produits

On fait la réaction selon le mode opératoire général de la p.131, en prenant 2 fois les quantités indiquées. On agite à température ambiante pendant 4 heures.

On alcalinise le mélange à pH 9 par addition de NaOH 2 N, puis on extrait immédiatement 8 fois les produits neutres à l'éther. On sèche les phases éthérées réunies sur $MgSO_4$ puis on évapore le solvant : 670 mg de corps neutres.

On acidifie la phase aqueuse à pH 2 environ et on extrait les acides de la même façon que les corps neutres : 85 mg de résidu.

Le spectre RMN ($F_5$) du mélange d'acides est la superposition de ceux de l'acide benzoïque (34) (44%) (Rdt = 10%) et de l'acide phényl-2-méthyl-3-butyrique (53) (56%) (Rdt = 13%). (Les spectres de ces deux produits sont donnés aux p.138 et 100.)

On distille le mélange de produits neutres à 0,5 Torr entre 25 et 50°C. On obtient un mélange de 2 produits qui sont séparés par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : chloroforme). On isole du méthyl-3-hydroxy-3-phényl-1-butanone (54) et de la méthyl-3-phényl-1-butène-2-one-1 (55) dont les spectres IR et RMN sont identiques à ceux obtenus par synthèse indépendante (voir p. 100).

On répète le même mode opératoire mais on laisse réagir le mélange pendant 14 heures à température ambiante. On évapore l'éther de la fraction contenant les corps neutres jusqu'à un volume de 5 ml. Par filtration, on isole 30 mg du précipité formé. Il s'agit du benzoate de méthyl-3-hydroxy-2-phényl-1-butanone-1 (61). PF = 115°C (décomp.).

RMN ($F_6$-$D_3$COD) : δ = 0,88 (3H,d,J = 7Hz); 1,12 (3H,d,J = 7Hz); 2,25 (1H,m); 4,95 (1H,d); 7,20-8,10 (10H,m).

SM ($F_8$) :

| m/e | 282 (M) | 178 | 135 | 134 | 123 | 122 | 106 | 105 | 94 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| % | 1 | 2 | 3 | 8 | 4 | 52 | 10 | 80 | 2 |

| 78 | 77 | 76 | 74 | 73 | 72 | 57 | 56 | 55 | 52 | 51 | 50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 9 | 70 | 5 | 5 | 12 | 100 | 10 | 9 | 50 | 5 | 31 | 14 |

(Le produit s'hydrolyse facilement à l'air.)

b) Séparation des produits neutres par CPG et analyse par SM

On répète le mode opératoire du paragraphe a). On évapore l'éther de la fraction contenant les corps neutres jusqu'à un volume d'environ 2 ml.

On sépare les produits par CPG. On les isole dans des tubes capillaires pour en faire des spectres de masse.

Appareil : Varian-Aerograph.
Détecteur : Catharomètre.
Phase stationnaire : Carbowax 20 M 10% sur chromosorb Waw 30/60 préparative.
T. d'injection et de détection : 220°C.
T. de la colonne : 180°C.
Débit de gaz porteur ($H_2$) : 100 ml/min.

Eluat 1 : nitrite de méthyl-3-hydroxy-2-phényl-1-butanone-1 (56)

SM ($F_1$) :

| m/e | 207(M) | 177 | 132 | 131 | 117 | 115 | 111 | 110 | 109 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| % | 5 | 1 | 3 | 29 | 4 | 6 | 3 | 5 | 4 |

| 108 | 107 | 106 | 105 | 103 | 102 | 101 | 100 | 88 | 85 | 79 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5 | 19 | 15 | 18 | 10 | 3 | 37 | 8 | 46 | 64 | 15 |

| 77 | 74 | 73 | 72 | 45 | (44) | 43 | 42 | 41 | 40 | 39 | (32) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 20 | 55 | 100 | 71 | 7 | 100 | 29 | 43 | 8 | 6 | 4 | 40 |

| 31 | 30 | 29 | (28) | 27 |
|---|---|---|---|---|
| 5 | 25 | 18 | 96 | 6 |

Eluat 2 : méthyl-3-hydroxy-3-phényl-1-butanone-1 (54)

SM ($F_2$) :

| m/e | 130 | 128 | 122 | 121 | 120 | 119 | 114 | 110 | 109 | 108 | 107 | 106 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| % | 3 | 4 | 3 | 4 | 44 | 99 | 4 | 3 | 3 | 3 | 18 | 88 |

| 105 | 104 | 103 | 102 | 101 | 100 | 92 | 91 | 89 | 79 | 78 | 77 | 76 | 75 | 74 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 100 | 6 | 7 | 9 | 25 | 7 | 6 | 36 | 16 | 15 | 25 | 100 | 5 | 4 | 7 |

| 65 | 63 | 62 | 52 | 51 | 50 | (44) | 43 | (32) | 29 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3 | 5 | 2 | 4 | 46 | 20 | 43 | 28 | 22 | 4 |

Eluat 3* : méthyl-3-phényl-1-butène-3-one-1 (58)

SM ($F_3$) :

| m/e | 120 | 105 | 95 | 83 | 81 | 78 | 77 | 69 | 67 | 56 | 55 | 51 | 48 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| % | 28 | 100 | 22 | 21 | 22 | 20 | 80 | 25 | 22 | 45 | 38 | 36 | 43 |

Eluat 4 : méthyl-2-phényl-1-butène-3-one-1 (59)

SM ($F_4$) :

| m/e | 135 | 129 | 128 | 123 | 121 | 120 | 115 | 111 | 110 | 109 | 107 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| % | 4 | 8 | 4 | 4 | 5 | 25 | 6 | 3 | 4 | 4 | 4 |

| 106 | 105 | 102 | 101 | 100 | 95 | 86 | 84 | 83 | 81 | 78 | 77 | 73 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 10 | 100 | 5 | 47 | 14 | 13 | 4 | 4 | 5 | 11 | 10 | 82 | 17 |

| 55 | 51 | 50 | 45 | 43 | 40 |
|---|---|---|---|---|---|
| 20 | 30 | 14 | 30 | 30 | 28 |

Eluat 5* : méthyl-3-hydroxy-2-phényl-1-butanone-1 (60)

SM ($F_5$) :

| m/e | 129 | 121 | 120 | 115 | 111 | 110 | 109 | 105 | 101 | 95 | 91 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| % | 18 | 10 | 13 | 15 | 10 | 10 | 17 | 75 | 100 | 27 | 14 |

| 77 | 73 | 59 |
|---|---|---|
| 78 | 30 | 30 |

* Il y avait trop peu de substance pour avoir des spectres précis et complets.

Eluat 6 : méthyl-3-phényl-1-butène-2-one-1 (55)

SM ($F_6$) :

| m/e | 161 | 160(M) | 159 | 146 | 145 | 144 | 143 | 142 | 141 | 131 | 130 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| % | 8 | 47 | 50 | 4 | 41 | 12 | 9 | 7 | 9 | 15 | 8 |

| 129 | 128 | 127 | 120 | 117 | 116 | 115 | 106 | 105 | 102 | 101 | 100 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 13 | 10 | 10 | 20 | 10 | 7 | 16 | 12 | 100 | 9 | 35 | 10 |

| 95 | 91 | 83 | 78 | 77 | 55 | 51 | 45 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 9 | 20 | 33 | 21 | 97 | 7 | 8 | 8 |

Eluat 7 : méthyl-2-phényl-1-butène-3-one-1 (57)

SM ($F_7$) :

| m/e | 161 | 160(M) | 159 | 146 | 145 | 144 | 143 | 142 | 141 | 131 | 129 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| % | 9 | 55 | 70 | 7 | 55 | 12 | 8 | 6 | 13 | 18 | 11 |

| 128 | 127 | 120 | 117 | 116 | 115 | 107 | 106 | 105 | 101 | 100 | 91 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 11 | 15 | 4 | 14 | 10 | 17 | 10 | 8 | 87 | 44 | 15 | 12 |

| 83 | 77 | 73 | 55 | 54 | 51 |
|---|---|---|---|---|---|
| 46 | 100 | 19 | 9 | 7 | 7 |

Eluat 8 : benzoate de méthyl-3-hydroxy-2-phényl-1-butanone-1 (61)

SM ($F_8$) : le spectre est décrit au paragraphe a).

c) Dosage par CPG des produits formés

On suit le mode opératoire du paragraphe a) en partant de 500 mg (2,340 mmole) de chlorhydrate d'amino-2-méthyl-3-butyrophénone. A la fin de la réaction, on ajoute 5,0 mg (0,316 mmole) de naphtalène dissous dans 5 ml d'éther (standard interne). On extrait

Tableau 9 : CPG des produits neutres de désamination de 17·HCl avec $HNO_2$

| produits | temps de rétention ( min.) | | T (°C) | | Rdt (%) | proportions (% mole) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | (a) | (b) | (a) | (b) | (a) | (b) |
| nitrite de méthyl-3-hydroxy--2-phényl-1-butanone-1 (56) | 2,7 | 2,4 | 140 | 150 | <1 | 3 |
| méthyl-3-hydroxy-3-phényl-1--butanone-1 (54) | 6,4 | 5,3 | | | 20 | 57 |
| méthyl-3-phényl-1-butène-3--one-1 (58) | 8,5 | 6,8 | | | 2 | 7 |
| naphtalène | 9,2 | - | | | | |
| méthyl-2-phényl-1-butène-3--one-1 (59) | 12,3 | 9,0 | | | 1 | 3 |
| méthyl-3-hydroxy-2-phényl--1-butanone-1 (60) | 19,8 | 13,7 | | | 1 | 6 |
| méthyl-3-phényl-1-butène-2--one-1 (55) | 22,9 | 15,3 | | | 8 | 24 |
| méthyl-2-phényl-1-butène-3--one-1 (57) | 31,7 | | | | 1 | |

les produits et on sépare les corps neutres des acides selon le mode opératoire du paragraphe a).

On sépare les corps neutres par CPG. Les conditions sont les mêmes que celles du paragraphe b) sauf qu'on utilise une phase stationnaire de Carbowax 20 M 5% (essai (a) - tableau 9).

On répète le même mode opératoire mais sans ajouter de standard interne (essai (b) - tableau 9).

Un échantillon d'isobutanol a été injecté. Aucun pic du mélange n'a le même temps de rétention que celui-ci.

On estérifie les acides par addition goutte à goutte, à 0°C, d'un excès de diazométhane en solution dans l'éther.

On fait une CPG du mélange. Les conditions sont identiques à celles de la séparation des corps neutres (tableau 10).

Tableau 10 : CPG des esters des acides formés par désamination de 17·HCl par $HNO_2$

| produits | temps de rét. ( min.) | T (°C) | proportions (%mole) | Rdts (%) |
|---|---|---|---|---|
| benzoate de méthyle | 3,3 | 172 | 43 | 10 |
| phényl-2-méthyl-3-butyrate de méthyle | 5,2 | ↓ | 57 | 13 |

Remarques :

1° Les 2 pics ont les mêmes temps de rétention que ceux d'échantillons authentiques. Ceux-ci ont été estérifiés de la même manière que le mélange, à partir des acides obtenus de manière indépendante.

2° Aucun pic ne correspond à l'isobutyrate de méthyle dont un échantillon authentique a été injecté.

Chlorhydrate d'amino-2-cyclohexanone (15·HCl)

a) Dosage des produits formés

On fait la réaction selon le mode opératoire général (p.131), en prenant 4/5 des quantités de départ. On ajoute 56 mg (0,44 mmole) de naphtalène (standard interne) dissous dans 30 ml d'éther absolu. On extrait les produits de la même façon que lors de la réaction de la diazo-2-cyclohexanone avec l'acide nitreux (voir p.119).

On fait une CPG de la solution contenant les corps neutres, réduits à un volume de 2 ml environ. Les conditions sont les mêmes que lors de la réaction de la diazo-2-cyclohexanone avec $HNO_2$ (essai (a) - tableau 11).

On répète la réaction dans les mêmes conditions sans standard interne. On isole et dose les produits neutres comme précédemment (essai (b) - tableau 11).

Les temps de rétention des produits sont comparés avec leurs correspondants du traitement acide de la diazo-2-cyclohexanone.

On isole 154 mg d'acides. On les dissout dans 0,5 ml d'éther anhydre et on ajoute, goutte à goutte, à 0°C, un excès de diazométhane en solution dans l'éther. On fait une CPG du mélange d'esters (tableau 12). Les conditions sont les mêmes que lors de la réaction de la diazo-2-cyclohexanone avec $HNO_2$, sauf les températures d'injection et de détection qui sont de 200°C (voir p. 120).

Tableau 11 : CPG des produits neutres de désamination de 15·HCl par $HNO_2$

| produits | | temps de rétention ( min.) | | T (°C) | | Rdt (°o) | proportions (% mole) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | essai(a) | essai(b) | (a) | (b) | (a) | (b) |
| méthylène-2-cyclopentanone | (42) | 3,7 | 4,2 | 80 | 80 | 2 | 5 |
| méthyl-5-cyclopentène-2-one-1 | (43) | 8,1 | 9,9 | ↓ | ↓ | 1 | 2 |
| méthyl-2-cyclopentène-2-one-1 | (38) | 9,6 | 11,6 | ↓ | ↓ | 2 | 7 |
| cyclohexène-2-one-1 | (40) | 13,1 | 15,9 | ↓ | ↓ | 2 | 4 |
| bicyclohexane-[3,1,0]-one-2 | (41) | 14,9 | 18,2 | ↓ | ↓ | 6 | 10 |
| | | | | 80-100 | 80-130 | | |
| hydroxy-2-cyclohexanone | (44) | 25,4 | | ↓ | ↓ | 2 | |
| naphtalène | | 35,8 | | ↓ | ↓ | - | |
| | | | | 100-120 | | | |
| hydroxy-3-méthyl-2-cyclopentanone | (45) | 52,7 | 36,5 | ↓ | ↓ | 1 | 2 |
| méthylhydroxy-2-cyclopentanone | (46) | 62,3 | 41,0 | ↓ | ↓ | 4 | 4 |
| | | | | 120-150 | | | |
| octahydro-1,2,3,4,6,7,8,9,-phénazine | (66) | 92,8 | 68,3 | ↓ | ↓ | 28 | 66 |

Tableau 12 : CPG des esters des acides formés par désamination de 15·HCl par $HNO_2$

| produits | temps de rétention ( min.) | T ($^oC$) | proportions (%mole) | Rdts (%) |
|---|---|---|---|---|
| cyclopentane-carboxylate de méthyle | 3,9 | 80 | 66 | 19 |
| | 14-15,5 | 80-130 | | |
| adipate de méthyle | 17,0 | | 34 | 10 |

Les temps de rétention sont les mêmes que ceux d'échantillons authentiques.

On répète la réaction; on évapore le solvant de la fraction contenant les acides. On isole de l'acide adipique par recristallisation dans l'acétate d'éthyle. Un PF et un spectre IR sont identiques à ceux d'un échantillon témoin.

b) Isolation du produit solide neutre formé

On répète le mode opératoire du paragraphe a) mais sans ajouter de standard interne. On élimine le solvant et les produits volatils de la fraction contenant les corps neutres : 160 mg de résidu. On le recristallise dans un mélange d'éthanol et d'eau. Il s'agit de l'octahydro-1,2,3,4,6,7,8,9-phénazine (66).

PF = 107-108°C (litt. [90] : 106-107°C).

IR ($E_g$-KBr) : $\nu$ = 1400 $cm^{-1}$ (f) (cycle aromatique).

SM ($E_g$) :

| m/e | 189 | 188(M) | 187 | 173 | 161 | 160 | 159 | 145 | 132 | 121 | 120 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| % | 16 | 100 | 25 | 5 | 5 | 35 | 8 | 4 | 15 | 3 | 5 |

SM ($E_9$) suite

| m/e | 94 | 80 | 79 | 78 | 77 | 67 | 66 | 65 | 55 | 54 | 53 | 52 | 51 | 41 | 39 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| % | 4 | 7 | 17 | 7 | 14 | 5 | 4 | 7 | 4 | 5 | 8 | 21 | 10 | 10 | 12 |

## 6. ETUDE SPECTROSCOPIQUE DE L'HYDRATATION DE LA N,N-DIMETHYL-AMINOACETONE (72) ET DE LA N,N-DIMETHYLAMINO-3-BUTANONE-2 (14)

### Conditions de mesures

Les densités optiques ont été prises sur un appareil Beckman DB-G à double faisceau. Les cuves étaient en quartz, d'une épaisseur de 1 cm. Leur température était maintenue à 20,0 ± 0,1°C. Les mesures ont été faites dans la région de 340 nm à 240 nm.

Les solvants utilisés sont : l'acétonitrile absolu (distillé sur $P_2O_5$), l'eau déionisée et une solution tampon de 2,5 g de $KH_2PO_4$ dans 100 ml d'eau à laquelle on a ajouté une solution de $H_3PO_4$ 20% jusqu'à pH 3,0.

### Mode opératoire général

Dans un ballon jaugé, on prépare une solution stock, dans l'acétonitrile, d'amine fraîchement purifiée.

On ajoute 0,2 ml de cette solution à 0,2 ml d'acétonitrile et on enregistre le spectre UV par rapport à l'acétonitrile. On répète 4 fois ces opérations.

On ajoute 0,2 ml de cette solution stock à 2,0 ml d'eau (pour les amines libres) et de solution aqueuse tampon (pour les sels

d'amines). On en fait le spectre UV par rapport à un mélange d'acétonitrile et d'eau (0,2 ml/2,0 ml). Ces opérations sont répétées 4 fois.

Pour chaque série d'expériences, on mesure les valeurs moyennes de $\lambda_{max}$ et d'extinctions (E) et on calcule les valeurs moyennes de coefficient d'extinction ($\varepsilon$).

Les mesures d'hydratation sont faites au $\lambda_{max}$ de la transition $n \longrightarrow \pi^*$ sauf lorsque le pic est un épaulement. La mesure se fait alors à un endroit où il n'y a pas recoupement avec le pic voisin.

Mesures et résultats

a) N,N-diméthylaminoacétone (72)

Solution stock : 1,013 g/50 ml

$\lambda_{mesure}$ ($CH_3CN$) = 310 nm; E = 0,32; $\varepsilon$ = 18.

$\lambda_{mesure}$ ($CH_3CN/H_2O$) = 303 nm; E = 0,21; $\varepsilon$ = 12.

pH de la solution aqueuse : 8,2.

b) N,N-diméthylamino-3-butanone-2 (14)

Solution stock : 1,151 g/50 ml

$\lambda_{max} = \lambda_{mesure}$ ($CH_3CN$) = 300 nm; E = 0,63; $\varepsilon$ = 34.

$\lambda_{max} = \lambda_{mesure}$ ($CH_3CN/H_2O$) = 294 nm; E = 0,55; $\varepsilon$ = 30.

pH de la solution aqueuse : 9,3.

c) Fluoroborate de N,N-diméthylaminoacétone (72·$HBF_4$)

Solution stock : 1,065 g/25 ml.

$\lambda_{max} = \lambda_{mesure}$ ($CH_3CN$) = 265 nm; E = 0,54; $\varepsilon$ = 28.

$\lambda_{max} = \lambda_{mesure}$ ($CH_3CN/H_2O$) = 262 nm; E = 0,56; $\varepsilon$ = 29.

pH de la solution aqueuse : 3,0.

d) Fluoroborate de N,N-diméthylamino-3-butanone-2 (14·$HBF_4$)

Solution stock : 1,027 g/25 ml.

$\lambda_{max} = \lambda_{mesure}$ ($CH_3CN$) = 272 nm; E = 0,31; $\varepsilon$ = 17.

$\lambda_{max} = \lambda_{mesure}$ ($CH_3CN/H_2O$) = 272 nm; E = 0,29; $\varepsilon$ = 16.

pH de la solution aqueuse : 3,0.

## 7. DESAMINATIONS DES α-AMINOCETONES A L'AIDE DE L'ACIDE P-DIAZOSULFANILIQUE

### Désamination du chlorhydrate d'ω-aminoacétophénone (3·HCl) à pH 8-9

A la suspension d'acide p-diazosulfanilique, préparée par diazotation de l'acide p-sulfanilique (selon [8]), refroidie à 0°C, on ajoute 856 mg (5 mmole) de chlorhydrate d'ω-aminoacétophénone dissous dans 17,5 ml d'$H_2SO_4$ 2 N. On introduit 30 ml d'éther dans le ballon. On neutralise le mélange avec 11 ml de NaOH 6 N et on amène le pH à 8-9 par addition de NaOH 2 N. On le maintient à cette valeur durant toute la réaction, soit 4 heures, par addition progressive de cette base. On sépare la phase éthérée et on extrait 5 fois les corps neutres à l'éther. On réunit les phases organiques et on les sèche sur $MgSO_4$. On évapore le solvant sous vide, à froid. On obtient 450 mg d'une huile jaune foncé. On acidifie la phase aqueuse avec de l'acide sulfurique 6 N jusqu'à pH 4. On extrait les acides en continu, à l'éther, pendant 2 jours. On sèche le solvant sur $MgSO_4$ puis on l'évapore à sec : 193 mg de résidu.

Analyse du produit principal neutre

Une chromatographie de l'huile sur couche mince de gel de silice (solvant : chlorure de méthylène) montre 9 taches dont une très intense de Rf correspondant à celui de la diazoacétophénone. Il n'y a aucune tache de même Rf que celui de l'ω-hydroxyacétophénone. On recristallise le produit principal dans l'éther de pétrole. Il s'agit de la diazoacétophénone (4).

Rdt = 300 mg (40%). PF = 47-48°C (litt. [119] : 50°C.

IR ($B_2$-$CHCl_3$) : $\nu$ = 2100 $cm^{-1}$ (f) (C=$N_2$); 1615 $cm^{-1}$ (f,d) (C=O).

Ce spectre est identique à celui d'un échantillon authentique.

Analyse de l'acide formé

Une chromatographie du résidu sur couche mince de gel de silice (solvant : éthanol) ne montre qu'une seule tache de Rf correspondant à celui de l'acide benzoïque. On purifie le produit par sublimation à 120°C. Il s'agit de l'acide benzoïque (34).

Rdt = 160 mg (26%). PF = 122°C (litt. [115] : 122°C).

Le spectre IR est identique à celui d'un échantillon authentique (voir spectre p. 115).

Comportement de l'ω-aminoacétophénone (3) dans l'eau à pH 9

On dissout 50 mg de chlorhydrate d'ω-aminoacétophénone dans 3 ml d'eau. On refroidit la solution à 0°C. On alcalinise le mélange jusqu'à pH 9 avec une solution aqueuse de NaOH 6 N. On laisse réagir pendant 4 heures puis on extrait les produits avec 3 fois 3 ml d'éther. On sèche puis évapore l'éther jusqu'à un volume d'environ 0,5 ml. Une chromatographie du résidu, sur couche mince de gel de silice (solvant : chlorure de méthylène), montre 8 taches peu intenses à part celle de Rf correspondant à celui de l'amine. Ces taches sont identiques à celles trouvées sur le chromatogramme des produits neutres de désamination, à part celle correspondant à la diazoacétophénone.

Désamination du chlorhydrate d'ω-aminoacétophénone (3·HCl) à pH 6

A la suspension d'acide p-diazosulfanilique refroidie à 0°C, on ajoute 100 ml d'une solution aqueuse de 2,7 g de $KH_2PO_4$ et 1,7 g de $K_2HPO_4$. On ajuste le pH à 6,0 par addition de $K_2HPO_4$. On ajoute 856 mg (5 mmole) de chlorhydrate d'ω-aminoacétophénone. On agite le mélange pendant 3 heures à 0°C puis pendant 12 heures à température ambiante. On extrait les produits 5 fois avec 200 ml d'éther. On sèche le solvant sur $MgSO_4$ puis on l'évapore à sec : 200 mg de résidu. Une chromatographie sur couche mince de gel de silice (solvant : chloroforme) montre 5 taches dont 2, les plus intenses, ont des Rf identiques à ceux de l'acide benzoïque et de la diazoacétophénone.

On dissout à chaud le mélange dans 10 ml d'eau. On filtre à chaud. Après refroidissement, un solide blanc précipite. Il s'agit de l'acide benzoïque (34). Rdt = 85 mg (14%).

Son spectre IR est identique à celui d'un échantillon authentique.

On dissout le précipité de la filtration à chaud dans un peu de chloroforme. Un spectre IR est identique à celui de la diazoacétophénone (4). Rdt = 110 mg (15%).

Désamination du chlorhydrate de désylamine (16·HCl) à pH 8-9

Le mode opératoire est le même que celui de la désamination de l'ω-aminoacétophénone au même pH. On part de 1238 mg (5 mmole) de chlorhydrate de désylamine. La durée de la réaction est de 15 heures. On extrait les corps neutres pendant 4 jours à l'éther, en continu. On sèche le solvant sur $MgSO_4$ puis on l'évapore à sec : 310 mg d'une huile jaune. On acidifie la phase aqueuse avec $H_2SO_4$ 6 N jusqu'à pH 4. On extrait les acides à l'éther pendant 3 jours, en continu. On sèche le solvant

sur $MgSO_4$ puis on l'évapore à sec : 70 mg de résidu.

Analyse des produits neutres

Des chromatographies sur couche mince du résidu (solvant : chloroforme et acétate d'éthyle) montrent 8 taches. La plus importante a le même Rf que le benzile, une autre a le même Rf que la benzoïne. Aucune tache n'a le même Rf que le phényl-benzoyldiazométhane.

IR du résidu brut ($CHCl_3$-$D_{10}$).

$\nu$ = 3090; 3030; 2900; 2220; 1960; 1900; 1810; 1680; 1630; 1600; 1580; 1450; 1380; 1300; 1110; 1000; 950; 910; 840 $cm^{-1}$.

(Il n'y a pas d'absorption à 2100 $cm^{-1}$ ($C{=}N_2$).)

On recristallise le produit principal dans le tétrachlorure de carbone. On obtient du benzile (35).

Rdt = 135 mg (13%). PF = 95°C (litt. [115] : 95°C).

Le spectre IR est identique à celui d'un échantillon authentique (voir p. 116).

Analyse de l'acide formé

Une chromatographie du résidu sur couche mince (solvant : acétone) ne montre qu'une tache de même Rf que l'acide benzoïque. Un spectre RMN est celui de l'acide benzoïque. Aucun pic de l'acide diphénylacétique n'est visible. Le spectre IR est identique à celui de l'acide benzoïque (34). Rdt = 70 mg (11%).

# B I B L I O G R A P H I E


[1] J.R.Mohrig et K.Keegstra, J.Amer.chem.Soc. 89, 5492 (1967).

[2] H.Zollinger, "Azo and Diazo Chemistry,Aliphatic and Aromatic Compounds", Interscience Publishers, London 1961.

[3] K.Bott, Tetrahedron 22, 1251 (1966).

[4] J.H.Ridd, Quart.Rev.chem.Soc. 15, 418 (1961).

[5] E.Müller, H.Haiss et W.Rundel, Chem.Ber. 93, 1541 (1960).

[6] E.Knoevenagel, Ber.deutsch.chem.Ges. 23, 2994 (1890).

[7] E.H.White et H.Scherrer, Tetrahedron Letters 1961, 758.

[8] H.Moll et R.Vuille, Helv. 52, 665 (1969).

[9] E.H.White et D.J.Woodstock, "The chemistry of amino group", S.Patai Ed.Interscience Publishers, London 1968.

[10] R.Huisgen et C.Rüchardt, Liebigs Ann.Chem. 601, 1 (1956).

[11] E.H.White, J.Amer.chem.Soc. 76, 4497 (1954); 77, 6008 (1955).

[12] R.A.Moss, J.org.Chemistry 31, 1082 (1966).

[13] R.A.More O'Ferral, Adv.in Phys.org.Chem. 5, 331 (1967).

[14] P.Brewster, F.Hiron, E.D.Hughes, C.K.Ingold et P.A.D.S.Rao, Nature 166, 179 (1950).

[15] G.S.Hammond, J.Amer.chem.Soc. 77, 334 (1955).

[16] A.Streitwieser Jr et W.D.Schaeffer, J.Amer.chem.Soc. 79, 2888 (1957).

[17] D.J.Cram et J.E.McCarty, J.Amer.chem.Soc. 79, 2866 (1957).

[18] A.Streitwieser Jr, J.org.Chemistry 22, 861 (1957).

[19] R.A.Moss, D.W.Reger et E.M.Emery, J.Amer.chem.Soc. 92, 1366 (1970).

[20] R.Huisgen et C.Rüchardt, Liebigs Ann.Chem. 601, 21 (1956).

[21] L.Friedman et J.H.Bayless, J.Amer.chem.Soc. 91, 1790 (1969).

[22] D.V.Banthorpe, D.G.Morris et C.A.Bunton, J.Chem.Soc. (B) 1971, 687.

[23] G.Fierz, thèse de doctorat, Lausanne 1973.

[24] P.Yates et R.J.Crawford, J.Amer.chem.Soc. 88, 1561 (1966).

[25] O.E.Edwards et M.Lesage, Can.J.Chem. 41, 1592 (1963).

[26] M.Ballenegger, thèse de doctorat, Lausanne 1967.

[27] A.Angeli, Gazz.chim.Ital. 23, 345 (1893); 24, 366 (1894).

[28] A.Angeli et E.Rimini, Gazz.chim.Ital. 25, 494 (1895).

[29] A.Angeli, Ber.deutsch.chem.Ges. 26, 1715 (1893).

[30] P.Leresche, thèse de doctorat, Lausanne 1965.

[31] R.Schiff, Ber.deutsch.chem.Ges. 14, 1375 (1881).

[32] M.Avaro et J.Levisalles, Bull.Soc.chim.France 1969, 3166.

[33] M.Avaro et J.Levisalles, Bull.Soc.chim.France 1969, 3173.

[34] A.Angeli et C.Malagnini, Gazz.chim.Ital. 24, 318 (1894).

[35] H.E.Baumgarten et C.H.Anderson, J.Amer.chem.Soc. 83, 399 (1961).

[36] R.Granger et H.Técher, Bull.Soc.chim.France 1958, 1317.

[37] C.L.McCauley et C.V.King, J.Amer.chem.Soc. 74, 6221 (1952).

[38] H.Dahn et H.Gold, Helv. 46, 983 (1963).

[39] H.Dahn, A.Donzel, A.Merbach et H.Gold, Helv. 46, 994 (1963).

[40] J.F.Lane et R.L.Feller, J.Amer.chem.Soc. 73, 4230 (1951).

[41] Y.Tsuno, T.Ibata et Y.Yukawa, Bull.chem.Soc.Japan 32, 960 (1958).

[42] L.L.Leveson et C.W.Thomas, J.chem.Soc. (B) 1967, 680; (B) 1969, 1051; (B) 1970, 1061.

[43] S.Aziz et J.G.Tillett, J.chem.Soc (B) 1968, 1302.

[44] H.Dahn et J.P.Leresche, Bull.Soc.vaud.Sci.nat. 70, 31 (1968).

[45] J.B.F.N.Engberts, N.F.Bosch et B.Zwanenburg, Rec.Trav.chim.Pays-Bas 85, 1068 (1966).

[46] W.Jugelt et L.Berseck, Z.Chem. 6, 420 (1966).

[47] W.Jugelt et D.Schmidt, Tetrahedron Letters 1967, 985.

[48] W.Jugelt et L.Berseck, Tetrahedron Letters 1968, 2659.

[49] W.Jugelt et D.Schmidt, Tetrahedron 24, 59 (1968).

[50] W.Jugelt et L.Berseck, Tetrahedron 26, 5581 (1970).

[51] H.Dahn et M.Ballenegger, Helv. 52, 2417 (1969).

[52] H.Dahn, H.Gold, M.Ballenegger, J.Lenoir, G.Diedrich et R.Malherbe, Helv. 51, 2065 (1968).

[53] H.Dahn, R.Malherbe et P.Beaud, Helv. 54, 2202 (1971).

[54] M.M.Kreevoy et D.E.Konasewich, J.Phys.Chem. 74, 4464 (1970).

[55] W.J.Albery, J.S.Curran et A.N.Campbell-Crawford, J.chem.Soc. Perkin II 1972, 2185.

[56] S.Gabriel et G.Colman, Ber.deutsch.chem.Ges. 35, 3805 (1902).

[57] C.Mannich et F.L.Hahn, Ber.deutsch.chem.Ges. 44, 1542 (1911).

[58] E.P.Janetzky et P.E.Verkade, Rec.Trav.chim.Pays-Bas 65, 691 (1946).

[59] A.H.Corwin et R.H.Krieble, J.Amer.chem.Soc. 63, 1829 (1941).

[60] R.Pschorr et F.Brüggemann, Ber.deutsch.chem.Ges. 35, 2740 (1902).

[61] H.Zinner et G.Brossmann, J.prakt.Chem. 5 [4], 91 (1958).

[62] A.F.Al-Sayyab, A.T.Atto et F.Y.Sarah, J.chem.Soc. (C) 1971, 3260.

[63] F.Arndt et B.Eistert, Ber.deutsch.chem.Ges. 68, 200 (1935).

[64] C.D.Nenitzesku et E.Solomonica, Organic Syntheses coll. vol. 2, 496 (1969).

[65] H.Morrison, S.Danishefsky et P.Yates, J.org.Chemistry 26, 2617 (1961).

[66] M.Rosenberger, P.Yates, J.B.Hendrikson et W.Wolf, Tetrahedron Letters 1964, 2285.

[67] M.Regitz, Chem.Ber.98, 1210 (1965).

[68] A.Hildesheimer, Ber.deutsch.chem.Ges. 43, 2796 (1910).

[69] B.Favre, thèse de doctorat, Lausanne 1971.

[70] U.S.Seth et S.S.Deshapande, J.Indian chem.Soc. 29, 539 (1962).

[71] H.Rheinboldt et O.Schmitz-Dumont, Liebigs Ann.Chem. 444, 113 (1925).

[72] C.Gastaldi et R.Stratta, Gazz.chim.Ital. 55, 835 (1925).

[73] P.Yates et B.L.Shapiro, J.Amer.chem.Soc. 81, 212 (1959).

[74] R.Flatt, "Précis d'analyse quantitative", Payot, p. 164, 1959.

[75] W.M.Schubert et W.A.Sweeney, J.Amer.chem.Soc. 77, 2297 (1955).

[76] S.Stenhagen, S.Abrahamsson et F.W.McLafferty, "Atlas of Mass spectra data", Wiley - Interscience, vol. 1, 1969.

[77] M.F.Hawthorne et R.D.Strahm, J.Amer.chem.Soc. 79, 2515 (1957).

[78] L.W.Kissinger et H.E.Ungnade, J.org.Chemistry 23, 1517 (1958).

[79] G.E.Lienhard, J.Amer.chem.Soc. 88, 5642 (1966).

[80] C.Wentrup, résultats non publiés.

[81] D.L.Hooper, J.Chem.Soc. (B) 1967, 169.

[82] a) L.Wolf, Ber.deutsch.chem.Ges. 20, 425 (1887).
b) B.Klein et J.Berkowitz, J.Amer.chem.Soc. 81, 5160 (1959).

[83] R.G.Pearson et J.Songstad, J.Amer.chem.Soc. 89, 1827 (1967).

[84] D.E.Giles et A.J.Parker, Austral.J.Chemistry 26, 273 (1973).

[85] L.G.Cannel et R.W.Taft, Abst.Pap.Amer.Chem.Soc., 129th Meeting, Dallas 46 N, (1956).

[86] F.W.Neber et G.Huh, Liebigs Ann.Chem. 515, 283 (1935).

[87] A.McKenzie et N.Walker, J.chem.Soc. 1928, 646.

[88] E.F.Janetzky et P.E.Verkade, Rec.Trav.chim.Pays-Bas 65, 691 (1946).

[89] C.Aaron, D.Dull, J.L.Schmiegel, D.Jeager, Y.Ohashi et H.S.Mosher, J.org.Chemistry 32, 2797 (1967).

[90] M.Mousseron, Bull.Soc.chim.France 1945, 70.

[91] B.Eistert, Ber.deutsch.chem.Ges. 68, 208 (1935).

[92] F.Ducret, travail de diplôme, Lausanne 1967.

[93] F.Kaplan et G.K.Meloy, J.Amer.chem.Soc. 88, 950 (1966).

[94] C.C.Levin, R.Hoffmann, W.J.Hehre et J.Hudec, J.chem.Soc. Perkin II 1973, 210.

[95] R.P.Bell, Adv.in Phys.org.Chem. 4, 1 (1966).

[96] P.Greenzaid, Z.Luz et D.Samuel, J.Amer.chem.Soc. 89, 749 (1967).

[97] P.S.Bailey et J.G.Burr, J.Amer.chem.Soc. 75, 295 (1953).

[98] R.J.Baumgarten, J.org.Chemistry 32, 484 (1967).

[99] A.Florey et J.McGarrity, résultats non publiés.

[100] M.O.Forster et F.P.Dunn, J.chem.Soc. 95, 425 (1909).

[101] T.A.Geissman et M.J.Schlatter, J.org.Chemistry 11, 771 (1946).

[102] P.A.Levene, Organic Syntheses coll. vol. 2, 88 (1943).

[103] F.Y.Perveev, V.Y.Statsevich et L.P.Gavryuchenkova, Zh.Organ. Khim. 2 [3], 397 (1966).

[104] L.Wolff et R.Greulich, Liebigs Ann.Chem. 394, 36 (1912).

[105] O.Diels et K.Pflaumer, Chem.Ber. 48, 223 (1915).

[106] J.Attenburrow, A.F.B.Cameron, J.H.Chapman, R.M.Evans, B.A.Hems, A.B.A.Jansen et T.Walker, J.chem.Soc. 1952, 1094.

[107] T.Curtius et K.Thun, J.prakt.Chem. 44, 176 (1891).

[108] C.Ainsworth, Organic Syntheses coll. vol. 4, 536 (1963).

[109] W.von E.Doering et C.H.DePuy, J.Amer.chem.Soc. 75, 5955 (1953).

[110] L.Kolditz, "Anorganikum" p. 700 1967.

[111] V.Meyer et J.Züblin, Ber.deutsch.chem.Ges. 11, 692 (1878).

[112] V.I.Esafov, L.I.Stashkov, L.B.Sirotkin, A.L.Suvorov et E.G.Novikov, Zh.Obshch.Khim. 29, 845 (1959).

[113] A.Miolati, Ber.deutsch.chem.Ges. 25, 699 (1892); C.Hoffmann, Ber.deutsch.chem.Ges. 22, 2854 (1889).

[114] G.Charlot, "L'Analyse quantitative et les réactions en solution", Masson, p.399 1963.

[115] "Handbook of Chemistry and Physics", The Chemical-Rubber Co., Cleveland 48ème éd. 1967-68.

[116] H.N.A.Al-Jallo et E.S.Waight, J.chem.Soc. (B) 1966, 73.

[117] A.J.Birch, J.chem.Soc. 1946, 593.

[118] E.M.Kosower, J.Amer.chem.Soc. 80, 3261 (1958).

[119] C.Mannich et F.L.Hahn, Ber.deutsch.chem.Ges. 44, 1542 (1911).

# R E S U M E

La désamination des α-aminocétones a été étudiée et comparée au traitement acide des diazocétones.

Une α-aminocétone non substituée en α, l'aminoacétone, forme des produits de substitution et surtout de la diazocétone par désamination avec l'acide nitreux. S'il y a un fort excès d'acide nitreux, la diazocétone est consommée par nitrosation et on isole également un acide de scission dont la provenance n'a pu être déterminée. Par traitement acide de la diazoacétone, il y a uniquement substitution après protonation, alors que par réaction avec l'acide nitreux, celle-ci se nitrose mais ne se protone pas.

Par désamination nitreuse d'α-aminocétones α-substituées, soient l'amino-3-butanone-2, la désylamine, la méthyl-3-amino-2-butyrophénone et l'amino-2-cyclohexanone, il se forme des alcools et des oléfines par substitution, élimination et transposition. Dans le cas de l'amino-2-cyclohexanone, ces produits sont supposés être formés par l'intermédiaire d'un ion carbonium non classique alors que dans celui de l'amino-3-butanone-2, la substitution est bimoléculaire. Ces alcools et ces oléfines sont les mêmes que ceux obtenus par traitement acide des diazocétones correspondantes où les mêmes conclusions peuvent être tirées. En outre, il se forme des produits de nitrosation de la diazocétone, qui est un intermédiaire probable de la désamination (un mécanisme est proposé). Un acide carboxylique, obtenu par transposition, a également été isolé; l'intermédiaire supposé est soit un ion diazonium dont la fonction carbonyle est hydratée, soit un acide diazoïque. Tous ces produits de désamination se retrouvent lors du traitement des diazocétones dans les conditions de désamination, à l'exception de l'acide transposé.

L'ω-aminoacétophénone et la désylamine ont été désaminées par l'intermédiaire d'un triazène, dans l'eau. Les produits de substitution, qui sont les principaux formés par désamination d'alkylamine, n'ont pu être isolés qu'en faible quantité ou pas du tout. Par contre, on obtient une diazocétone avec le premier substrat mais pas avec le second, où une dicétone-1,2 a été isolée. Dans les deux cas il se forme également un acide de scission.

ISBN 3 260 04046 3